



UNIVERSITAT_{DE}
BARCELONA

Una nueva aproximación a la síntesis de alcaloides pentacíclicos del tipo *Strychnos*

M^a Mercedes Amat Tusón



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència **Reconeixement 4.0. Espanya de Creative Commons.**

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia **Reconocimiento 4.0. España de Creative Commons.**

This doctoral thesis is licensed under the **Creative Commons Attribution 4.0. Spain License.**

R. 444.724

"UNA NUEVA APROXIMACION A LA SINTESIS DE ALCALOIDES
PENTACICLICOS DEL TIPO STRYCHNOS"

Memoria presentada para
aspirar al grado de Doc-
tor en Farmacia por Dña
M^a Mercedes Amat Tusón.

Revisada por:



BIBLIOTECA DE LA UNIVERSITAT DE BARCELONA



0700083964

Dr.D. Joan Bosch Cartes.
Barcelona, Agosto de 1984.

Los trabajos que han permitido redactar la presente Memoria han sido realizados durante el período de Octubre de 1980 hasta Mayo de 1984 en el Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica de la Facultad de Farmacia de Barcelona dirigido por el Dr.D. Ricardo Granados Jarque.

La dirección del trabajo ha sido llevada a cabo por el Dr.D. Joan Bosch Cartes, Catedrático de Química Orgánica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Barcelona, al que deseo expresar mi más sincero agradecimiento no sólo por su ayuda, acertados consejos y constante supervisión, sino por haber sabido despertar en mí el espíritu científico y el interés por la investigación, imprescindibles para continuar el camino iniciado.

Asimismo, quiero hacer constar mi gratitud al Dr.D. Miguel Angel Miranda Alonso, profesor titular del Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Valencia, por su eficaz cooperación en la realización de los ensayos de fotoquímica. Del mismo modo, fué de gran ayuda la colaboración prestada por el Dr.D. David Mauleón Casellas y el Dr.D. Antonio Domingo Coto en la dirección del trabajo durante sus etapas iniciales.

Quisiera especialmente agradecer a D. Enric Sanfeliu Soto la desinteresada colaboración prestada en las últimas etapas del trabajo experimental, la cual ha contribuido decisivamente a su finalización.

Finalmente, agradezco el "Ajut per a l'acabament de Tesis Doctorals" concedido por la Generalitat de Catalunya.

Por último, y no por ello menos importante, deseo expresar mi agradecimiento a todos aquéllos que con su ayuda y apoyo me empujaron y estimularon en todo momento a seguir adelante.

INDICE

1. INTRODUCCION Y OBJETIVO DEL TRABAJO.....	1
1.1. Introducci3n.....	2
1.2. S3ntesis de alcaloides ind3licos del tipo <u>Strychnos</u>	11
1.3. Objetivo del trabajo.....	22
2. SINTESIS DEL 1,2,3,4,5,6-HEXAHIDRO-1,5-METANOAZOCINO [4,3- <u>b</u>]INDOL (<u>1</u>).....	30
2.1. Obtenci3n de la 20-desetil-4-desmetildasi- carpidona.....	33
2.2. intentos de reducci3n del grupo carbonilo de la 20-desetil-4-desmetildasicarpidona por el m3todo de Wolff-Kishner.....	41
2.3. Reducci3n de la 20-desetil-4-desmetildasi- carpidona con hidruro de aluminio y litio.....	48
3. CICLACION DE CLOROACETAMIDAS: APLICACION A LA SINTESIS DE ALCALOIDES INDOLICOS.....	61
3.1. Fotociclaci3n de cloroacetamidas sobre el indol. Introducci3n.....	62
3.2. Formaci3n de cloroacetamidas.....	71
3.3. Fotociclaci3n de cloroacetamidas.....	81
3.3.1. Resultados propios.....	81
3.3.2. Elucidaci3n estructural del 13-oxo- 1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,11-etano-1,5- metanoazocino [4,3 <u>b</u>]indol (<u>26</u>).....	89
3.3.3. Elucidaci3n estructural del 6, 13- dioxo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,11-eta- no-1,5-metanoazocino [4,3- <u>b</u>]indol (<u>27</u>).....	93
3.3.4. Elucidaci3n estructural del 11b-hidro- ximetil-6,13-dioxo-1,2,3,4,5,6,6a,11b- octahidro-2,11-etano-1,5-metanoazoci- no [4,3- <u>b</u>]indol (<u>29</u>).....	98
3.4. Ensayos de ciclaci3n de las cloroacetamidas <u>20</u> y <u>21</u> en medio b3sico.....	103
4. APLICACION DE LA TRANSPOSICION DE PUMMERER A LA SIN- TESIS DE ALCALOIDES INDOLICOS DEL TIPO <u>STRYCHNOS</u>	108
4.1 Aplicaci3n de la transposici3n de Pummerer a la s3ntesis de alcaloides ind3licos.....	109

4.2. Preparación de las (fenilsulfinil)acetamidas <u>33</u> y <u>35</u>	117
4.3. Transposición de Pummerer de la (fenilsulfinil)acetamida <u>33</u>	126
4.4. Transposición de Pummerer de la (fenilsulfinil)acetamida <u>35</u> .	
5. ESTUDIO DE OTROS METODOS PARA LA FORMACION DEL ANILLO E PRESENTE EN LOS ALCALOIDES INDOLICOS DEL TIPO <u>STRYCHNOS</u>	145
5.1. Ensayos de ciclación a partir de la etanolamina <u>42</u>	149
5.2. Ensayos de ciclación a partir de los acetales <u>43</u> y <u>44</u>	157
6. PARTE EXPERIMENTAL.....	165
Datos generales.....	166
* Cloruro de 1-bencil-4-(metoxycarbonil)piridinio (<u>7</u>).....	168
* 1-Bencil-2-ciano-1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-carboxilato de metilo (<u>2</u>).....	168
* 1-Bencil-2-(3-indolil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-carboxilato de metilo (<u>3</u>).....	170
* 2-(3-Indolil)piperidina-4-carboxilato de metilo (<u>4</u>).....	172
* 20-Desetil-4-desmetildasicarpidona (<u>6</u>).....	173
A. Saponificación del ester <u>4</u>	173
B. Ciclación del aminoácido <u>5</u>	173
* 2,7-Dimetil-6-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino [4,3- <u>b</u>]indol (<u>11</u>).....	175
* 2,3-Dihidro-1H-pirrólo [2,3- <u>a</u>]carbazol (<u>10</u>)	175
* 1-Metil-2,3-dihidro-1H-pirrólo [2,3- <u>a</u>]carbazol (<u>14</u>)..	176
* 1,10-Dimetil-2,3-dihidro-1H-pirrólo [2,3- <u>a</u>]carbazol (<u>12</u>).....	177
* 1,2,3,4,5,6-Hexahidro-1,5-metanoazocino [4,3- <u>b</u>]indol (<u>1</u>).....	178
* 6-Hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino [4,3- <u>b</u>]indol (<u>15</u>).....	180
* 6,6-Etilendioxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino [4,3- <u>b</u>]indol (<u>18</u>).....	180

* 2-(2-Aminoetil)carbazol-4-carbonitrilo (19).....	181
* 2-Cloroacetil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino [4,3-b]indol (20).....	182
* 2-Cloroacetil-6-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino [4,3-b]indol (21).....	183
* 2-[2-(Cloroacetamido)etil]-1-(2-hidroxietoxi)carbazol (23).....	184
* Cloroacetilación de 6-hidroxí-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino [4,3-b]indol (15).....	185
* Fotociclación de la cloroacetamida 20.....	186
* Fotociclación de la cloroacetamida 21.....	189
* 2-Acetil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino [4,3-b]indol (28).....	190
* 2-Acetil-6-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino [4,3-b]indol (30).....	191
* Intentos de ciclación de la cloroacetamida 20 en medio básico.....	191
* 2-[(Dimetilamino)acetil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino [4,3-b]indol (31).....	192
* 2-[(Feniltio)acetil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino [4,3-b]indol (32).....	193
* 2-[(Fenilsulfinil)acetil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino [4,3-b]indol (33).....	193
* 2-[bis(Feniltio)acetil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino [4,3-b]indol (37).....	194
* 2-[2-Acetoxi-2-(feniltio)acetil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino [4,3-b]indol (38).....	195
* 2-[(Feniltio)acetil]-7-tosil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino [4,3-b]indol (34).....	196
* 2-[(Fenilsulfinil)acetil]-7-tosil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino [4,3-b]indol (35).....	197
* 2-[bis(Feniltio)acetil]-7-tosil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino [4,3-b]indol (40).....	199
* 2-[2-Acetoxi-2-(feniltio)acetil]-7-tosil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino [4,3-b]indol (41)....	200
* Tratamiento del α -acetoxisulfuro 41 con trifluoruro de boro-eterato.....	201

* 2-(2-Hidroxietil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro- 1,5-metanoazocino [4,3- <u>b</u>]indol (<u>42</u>).....	202
* 2-[2,2-(Dietoxi)etil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro- 1,5-metanoazocino [4,3- <u>b</u>]indol (<u>43</u>).....	202
* 2-[2,2-(Dietoxi)etil]-7-tosil-1,2,3,4,5,6-he- xahidro-1,5-metanoazocino [4,3- <u>b</u>]indol (<u>44</u>).....	203
* 7-Tosil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazo- cino [4,3- <u>b</u>]indol (<u>45</u>).....	204
7. ESPECTROS DE IR Y RMN.....	205
8. CONCLUSIONES.....	269
9. BIBLIOGRAFIA.....	278

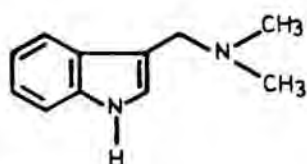
1. INTRODUCCION Y OBJETIVO DEL TRABAJO

1.1. Introducción.

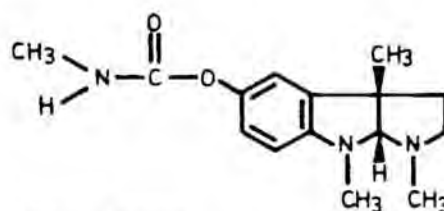
Entre los numerosos alcaloides conocidos en la actualidad, los alcaloides indólicos se definen como productos naturales que contienen en su estructura el núcleo del indol, ya sea como tal o bien en alguna de sus formas oxidada o reducida (oxindol, pseudoindoxilo, indolina o indolenina)¹. La mayoría de los alcaloides indólicos se han aislado de plantas de las familias Loganiáceas, Apocináceas y Rubiáceas, pertenecientes al orden de las Gencianales. Actualmente se conoce la estructura de más de 1200 alcaloides indólicos, que en su mayoría poseen actividad biológica, si bien sólo unos pocos han resultado ser de utilidad terapéutica.

Según sus características estructurales pueden dividirse en dos grandes grupos. El primero de ellos, o alcaloides indólicos sencillos, no presenta una unifor-

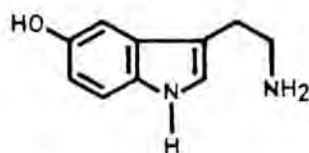
midad estructural y tiene como única característica común el núcleo del indol. Ejemplos de este tipo son la gramina, la serotonina, la fisostigmina y la psilocibina.



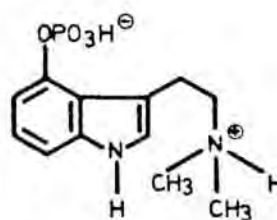
GRAMINA



FISOSTIGMINA

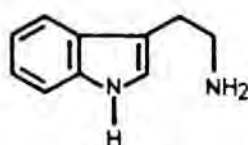


SEROTONINA

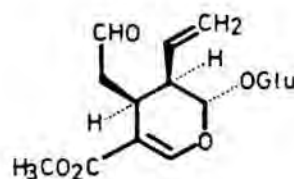


PSILOCIBINA

El segundo gran grupo de alcaloides indólicos, que comprende la mayoría de ellos, posee una mayor complejidad estructural y se caracteriza por contener una unidad de triptamina y un resto monoterpénico, de nueve o diez átomos de carbono, procedente de la secologanina, glicósido secoiridoide formado a partir de dos unidades de ácido mevalónico².

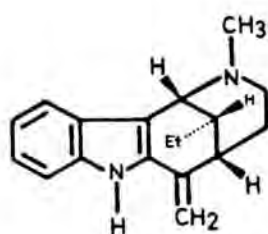


TRIPTAMINA

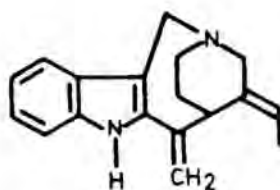


SECOLOGANINA

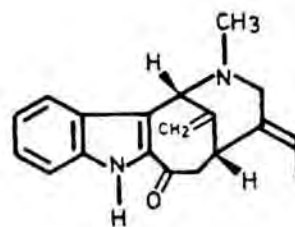
Cabe señalar que dentro de este gran grupo se incluyen alcaloides que, si bien derivan biogenéticamente de la triptamina, carecen de los dos átomos de carbono triptamínicos que no pertenecen al núcleo indólico. Ejemplos de este tipo son la uleína, la aparicina y la ervit-sina.



ULEINA



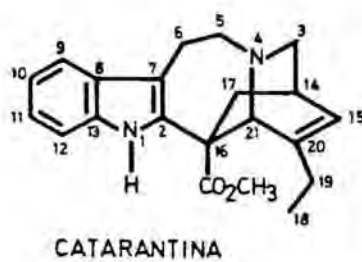
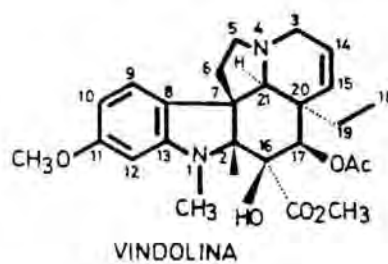
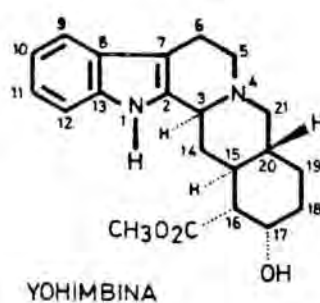
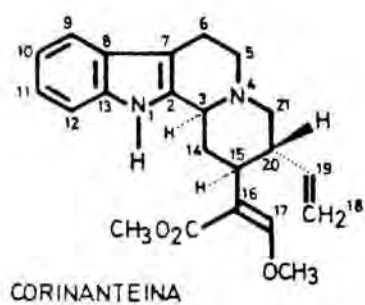
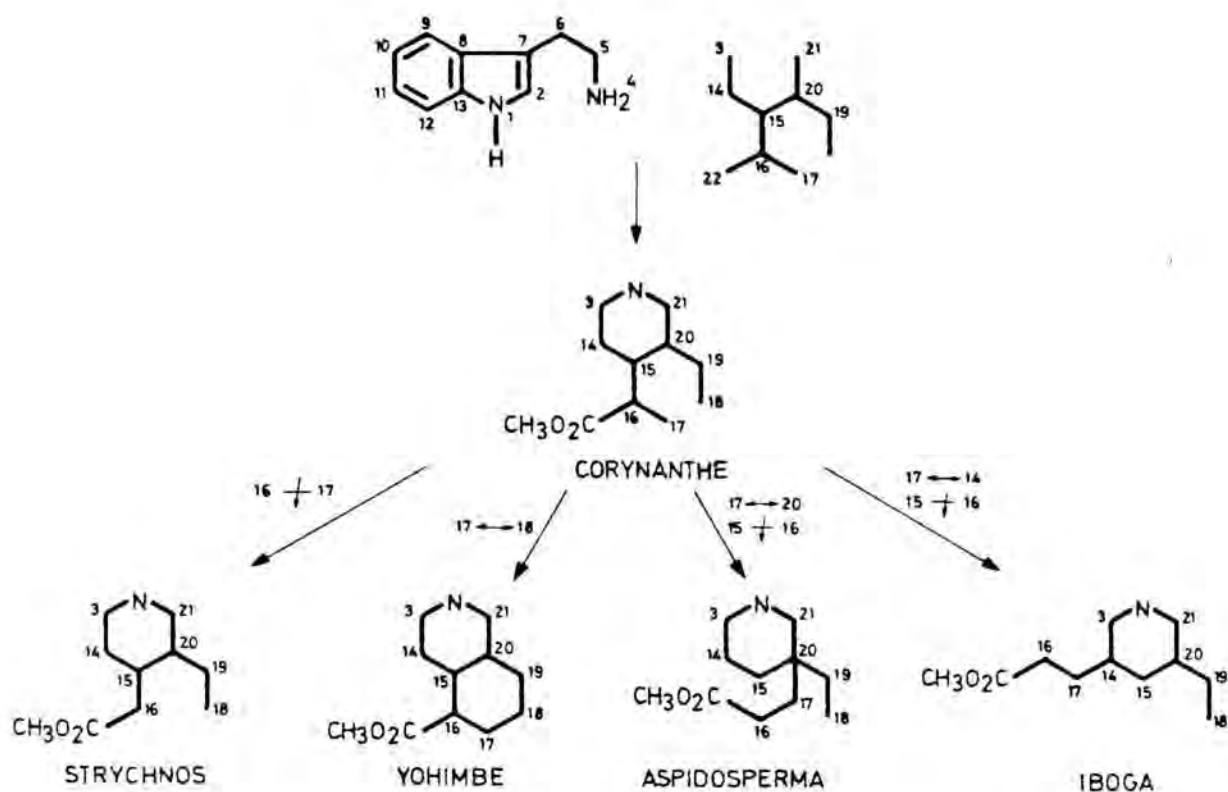
APARICINA



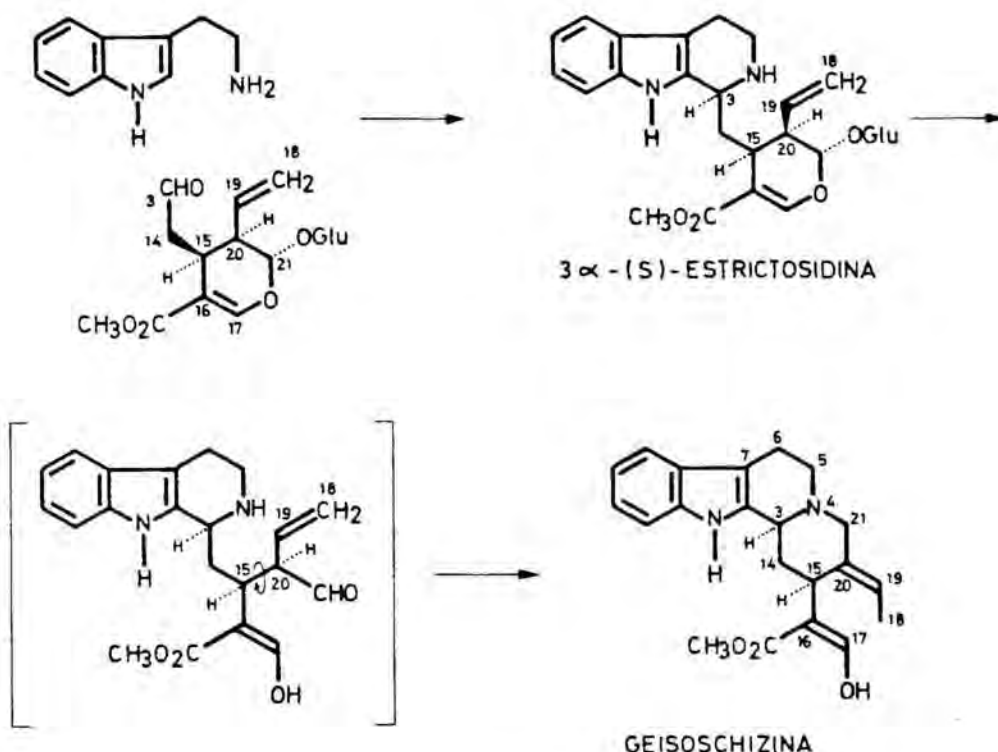
ERVITSINA

La clasificación de los alcaloides indólicos de origen biogenético mixto antes mencionados se ha realizado en base a las variaciones estructurales experimentadas por el resto monoterpénico del alcaloide en el transcurso de las diferentes etapas biosintéticas que conducen a los mismos. La clasificación que actualmente posee mayor aceptación se basa en la hipótesis de Thomas-Wenkert^{2a,3}, según la cual el esqueleto de tipo Corynanthe, por ejemplo el de la corinanteína, procedería biogenéticamente de la secologanina sin haber sufrido transposición. La pérdida del átomo de carbono 17 conduciría al esqueleto de tipo Strychnos, como el presente en la akuamicina. La yohimbina representa un ejemplo de esqueleto de tipo Yohimbe, el cual procedería del Corynanthe por formación de un nuevo enlace entre los átomos de carbono 17 y 18. Finalmente, en la formación de los tipos Iboga y Aspidosperma el esqueleto de la secologanina experimentaría una transposición. Así, en el caso de los alcaloides del tipo Aspidosperma, por ejemplo la vindolina, se produciría la ruptura del enlace entre los átomos de carbono 15 y 16 y la formación de un nuevo enlace entre los carbonos 17 y 20, mientras que en los de tipo Iboga, tales como la catarantina, se formaría un enlace entre los carbonos 14 y 17, previa ruptura del enlace entre las posiciones 15 y 16.

La numeración utilizada para estos alcaloides a lo largo de la presente introducción es la propuesta por Le Men y Taylor⁴ y, tal como se esquematiza en la siguiente figura, tiene un origen biogenético.

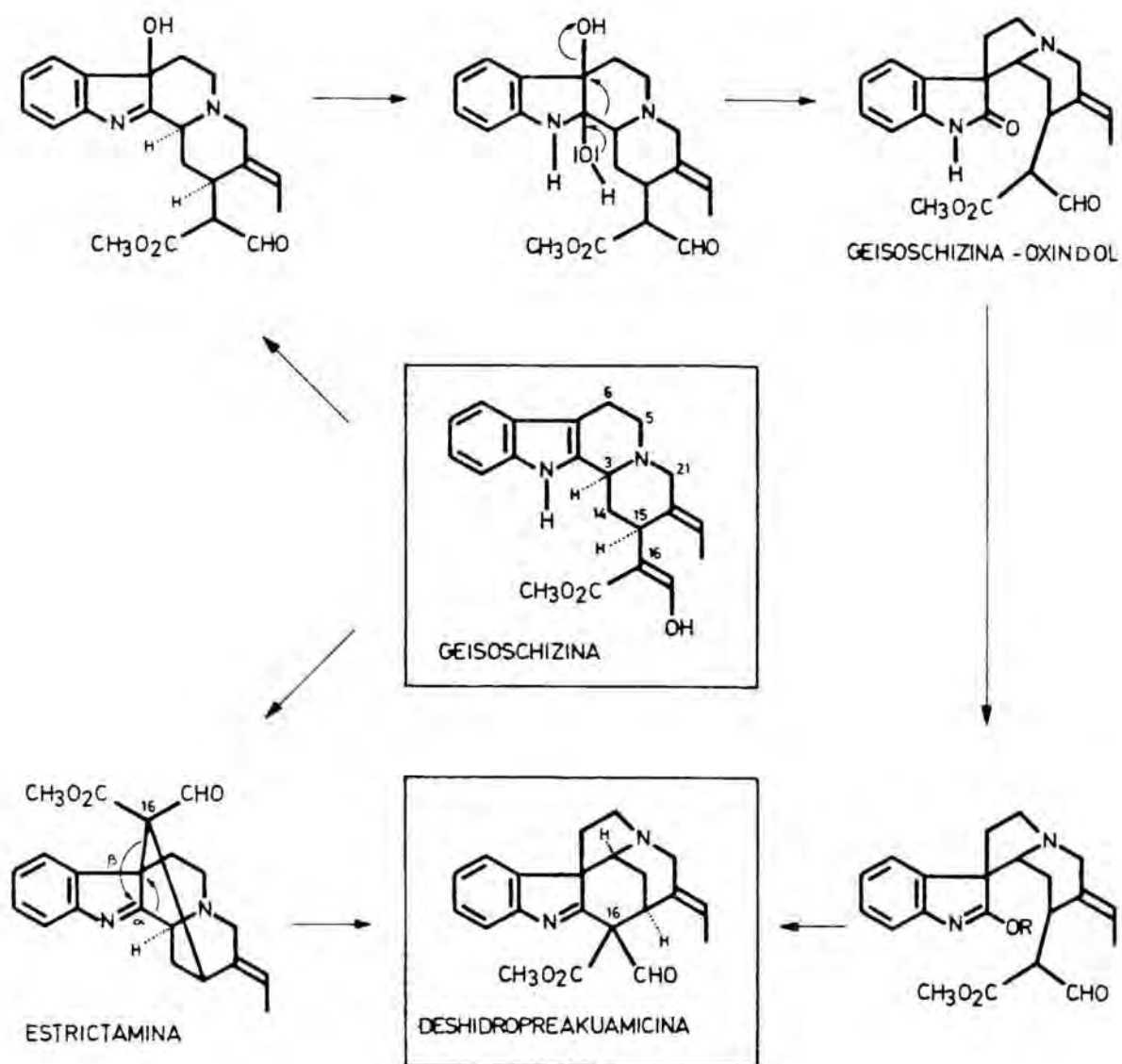


Los alcaloides indólicos que poseen las características estructurales del tipo Strychnos se han aislado mayoritariamente de plantas de la familia Loganiáceas, así como de algunas especies de Apocináceas, y tal como se ha indicado anteriormente, derivan biogenéticamente de la triptamina y la secologanina⁵. Dichos precursores, mediante una condensación de Pictet-Spengler catalizada estereoespecíficamente por la estrictosidina sintasa, conducen a la 3α -(S)-estictosidina (isovincósido), a partir de la cual, tras hidrólisis del glicósido, isomerización del doble enlace entre los carbonos 18 y 19 a las posiciones 19-20 y ciclación, se forma la geisoschizina, prototipo de los alcaloides de la familia Corynanthe.

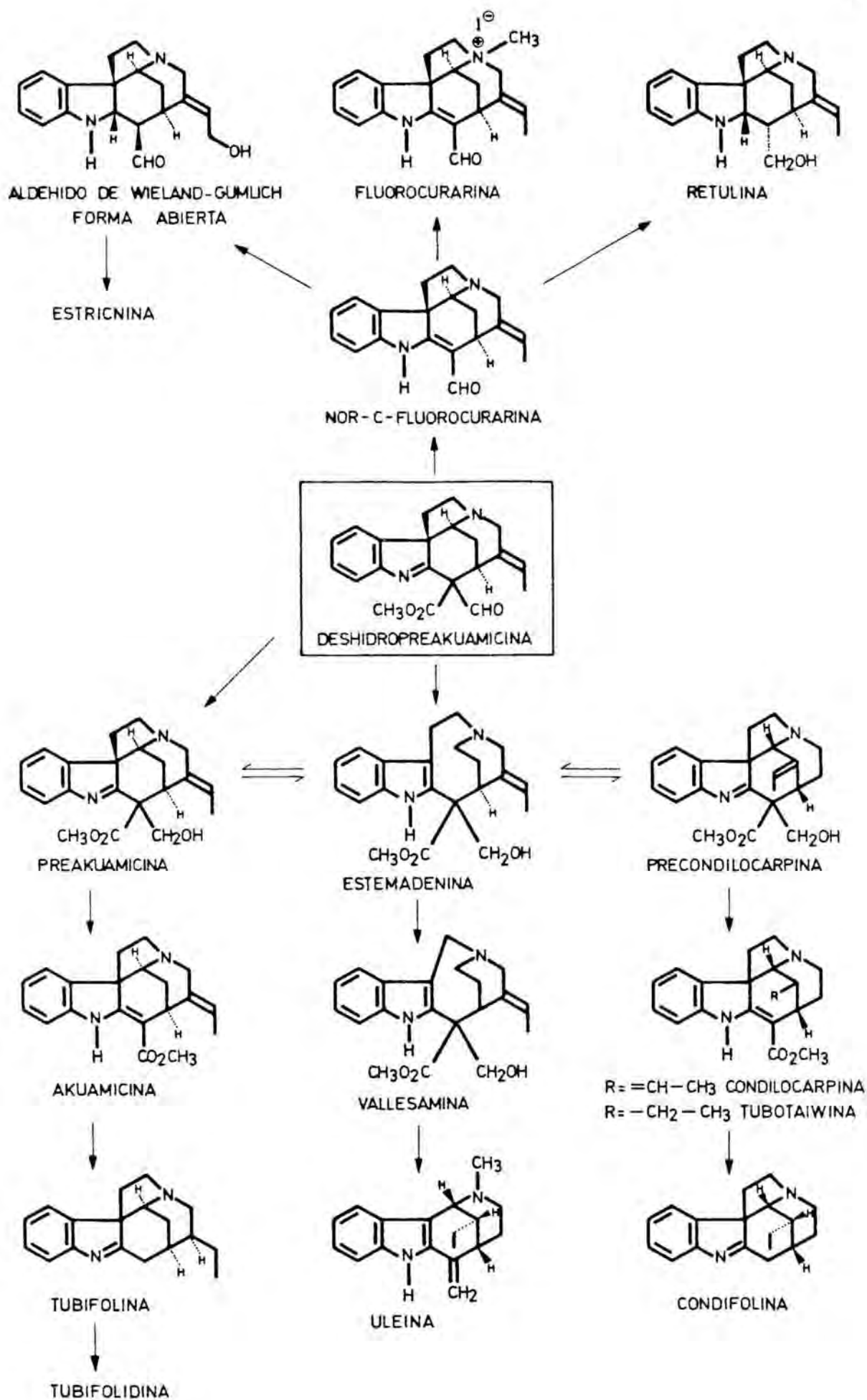


La posterior transformación de la geisoschizina en los alcaloides del tipo Strychnos se ha comprobado mediante estudios de marcaje radiactivo, aunque los detalles de la interconversión entre los esqueletos Corynanthe-Strychnos no se conocen aún con certeza. Existen, no obstante, diversas hipótesis acerca del mecanismo

de la transformación de la geisoschizina en deshidropreakuamicina^{2d}, primer intermedio en la ruta biogénica perteneciente al tipo Strychnos. Las dos vías postuladas de mayor aceptación son las que se representan en el siguiente esquema.

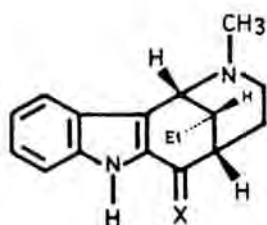


La deshidropreakuamicina es el precursor del resto de alcaloides indólicos del tipo Strychnos. Así, su desmetoxycarbonilación conduce a la nor-C-fluorocurarina, a partir de la cual se forman alcaloides tales como la retulina, la fluorocurarina y el aldehído de Wieland-



Gumlich, intermedio en la biosíntesis de la estricnina. Por otro lado, por apertura del enlace entre las posiciones 3 y 7 de la deshidropreakuamicina y reducción del grupo formilo, se forma la estemadenina, de la que derivan, por ciclación de sus dos posibles sales de iminio regioisómeras, la preakuamicina y la precondilocarpina. Asimismo, la estemadenina es el precursor de la aparicina, vallesamina y uleína, alcaloides tetracíclicos que carecen de dos de los átomos de carbono triptamínicos.

El grado de complejidad estructural de los alcaloides indólicos del tipo Strychnos es muy diverso. Los sistemas estructuralmente más sencillos corresponden a la uleína y dasicarpidona, cuyo esqueleto básico es el de 1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino [4,3-b] indol, unidad estructural común a todos los alcaloides del tipo Strychnos.



X = O , DASICARPIDONA

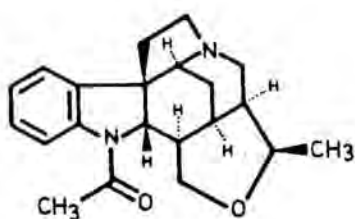
X = CH₂ , ULEINA

Los sistemas pentacíclicos son, con mucho, los más numerosos dentro del grupo de alcaloides que se estudia. En ellos, sobre el núcleo de 1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino [4,3-b] indol, existe un puente de dos átomos de carbono, procedentes biogenéticamente de la triptamina, entre el nitrógeno piperidínico y la posición 3 del indol que ya se halla sustituida. Por ello, en este tipo de alcaloides el indol se halla siempre en alguna de sus formas modificadas, indolenina o el dihidroderivado indolina. Ejemplos de alcaloides pentacíclicos del tipo Strychnos son la tubifolina, la tubifolidina, la condifolina, la fluorocurarina, la geisoschizolina, la akuamicina, la tubotaiwina, la retulina y la condilocarpina.

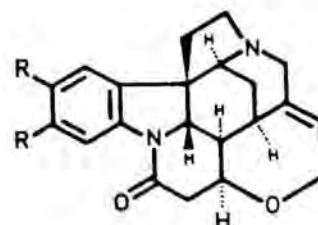
Ejemplos de sistemas hexacíclicos son los alcaloides diabolina y espermoestricina. Finalmente, los representantes de mayor complejidad estructural del tipo Strychnos son los alcaloides heptacíclicos estricina y brucina.



DIABOLINA



ESPERMOESTRICNINA



R = H , ESTRICNINA

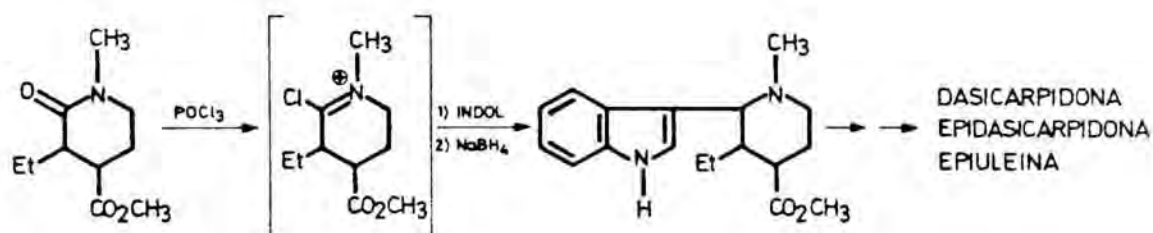
R = OCH₃ , BRUCINA

1.2. Síntesis de alcaloides indólicos de tipo Strychnos.

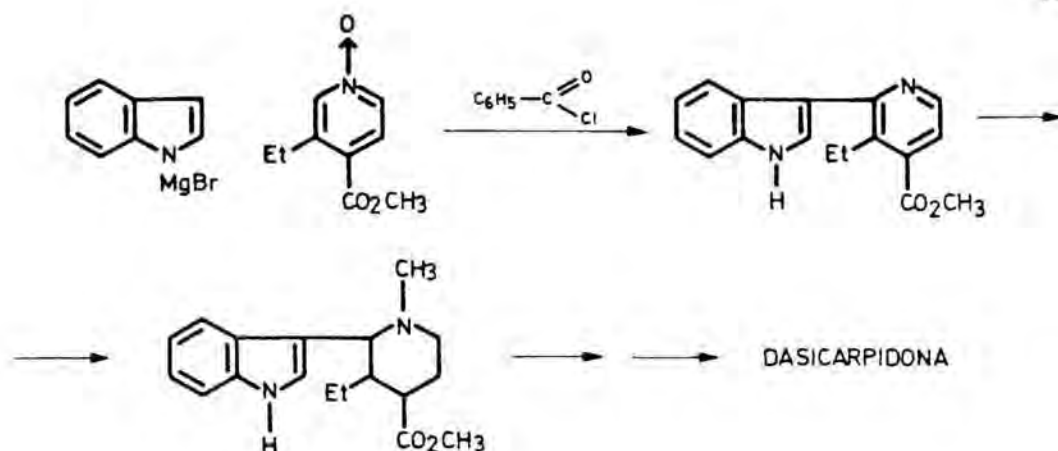
En cuanto a las vías de síntesis desarrolladas hasta el momento para la preparación de alcaloides indólicos del tipo Strychnos, el mayor número de ellas corresponde a los sistemas tetracíclicos uleína y dasicarpidona, o análogos simplificados de los mismos. La estrategia de síntesis seguida en la mayoría de los casos implica la preparación inicial de un 3-(2-piperidil)indol con un sustituyente convenientemente funcionalizado sobre la posición 4 de la piperidina, de tal manera que permita realizar una ciclación electrófila final sobre la posición 2 del indol con formación del sistema tetracíclico.

Existen numerosos métodos para la preparación de 3-(2-piperidil)indoles, de los que a continuación se resumen sólo aquéllos que se han utilizado en la síntesis de los alcaloides tetracíclicos mencionados.

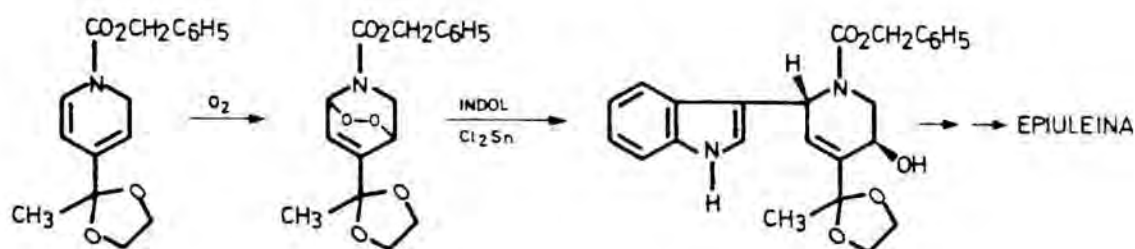
a)-Reacción de Vilsmeier entre el indol y una 2-piperidona adecuada⁶.



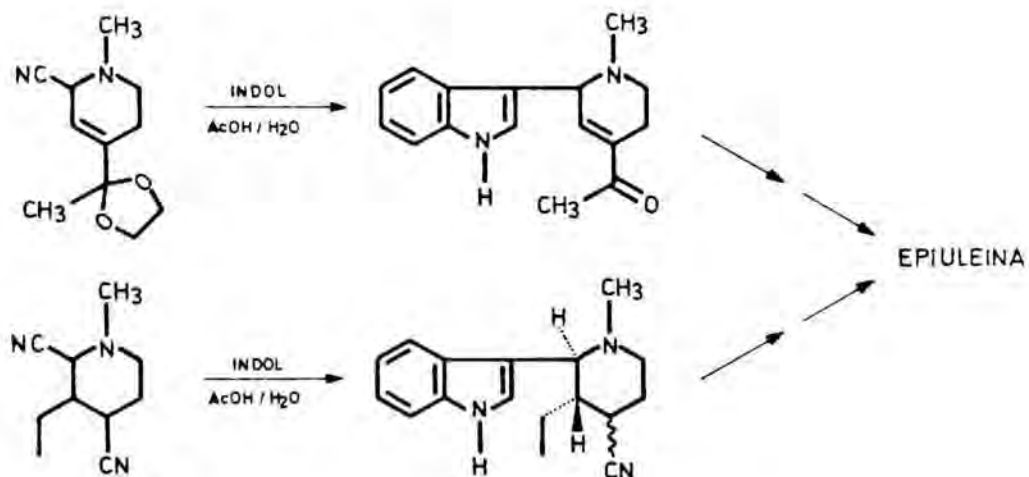
b)-Condensación entre el magnesiano del indol y N-óxidos de piridinas en presencia de cloruro de benzoílo⁷.



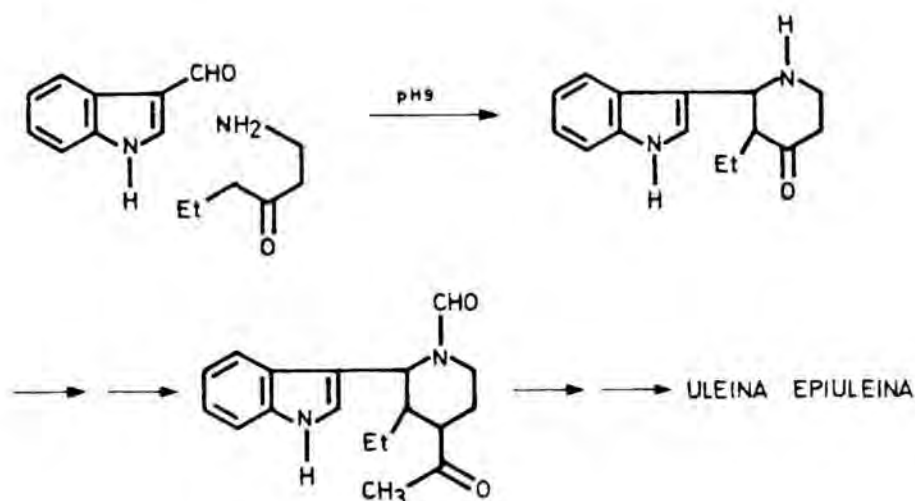
c)-Ataque nucleófilo del indol sobre endoperóxidos de N-alcoxycarbonil-1,2-dihidropiridinas en presencia de cloruro estannoso⁸.



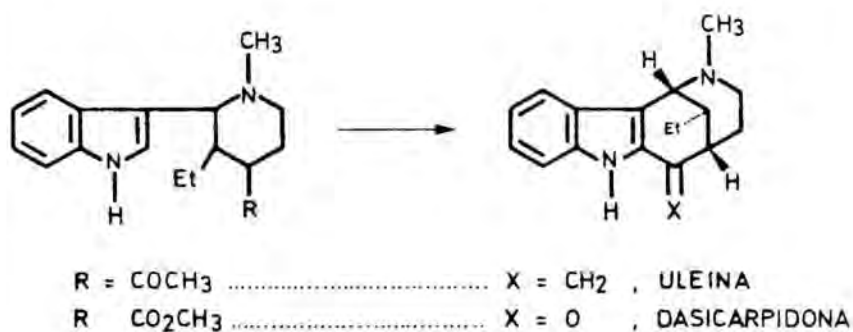
d)-Condensación en medio ácido entre el indol y 2-cianotetrahidropiridinas⁹ o 2-cianopiperidinas¹⁰.



e)-Reacción de Mannich entre el indol-3-carbaldehído y una β -aminocetona adecuada¹¹.

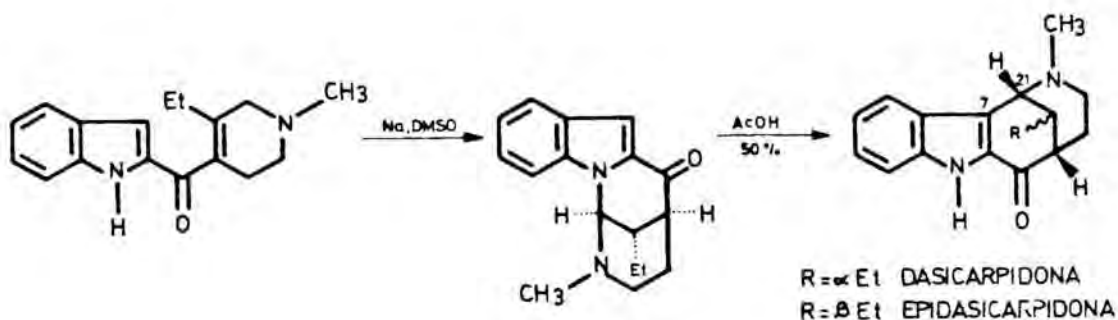


El sustituyente requerido sobre la posición 4 de la piperidina en el sistema de 3-(2-piperidil)indol puede ser un grupo acetilo, el cual por ciclación electrófila sobre la posición 2 del indol proporciona el doble enlace exocíclico presente en la uleína, o bien un grupo metoxycarbonilo, en cuyo caso y de manera análoga se obtiene el sistema 2-acilindólico de la dasicarpidona.



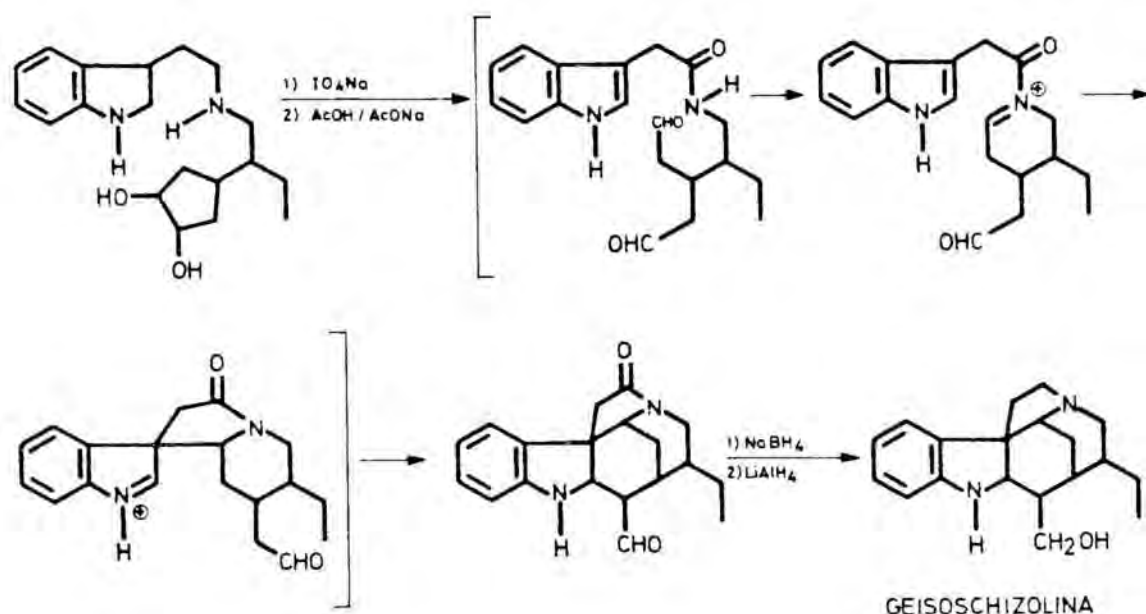
La única vía de síntesis para los alcaloides uleína, dasicarpidona y sus desetil análogos basada en un planteamiento distinto, implica la formación del enlace entre los átomos de carbono 7 y 21 en la etapa final de la síntesis por ciclación intramolecular sobre la

posición 3 del indol, de una sal de iminio generada por isomerización de una 3-piperideína¹².

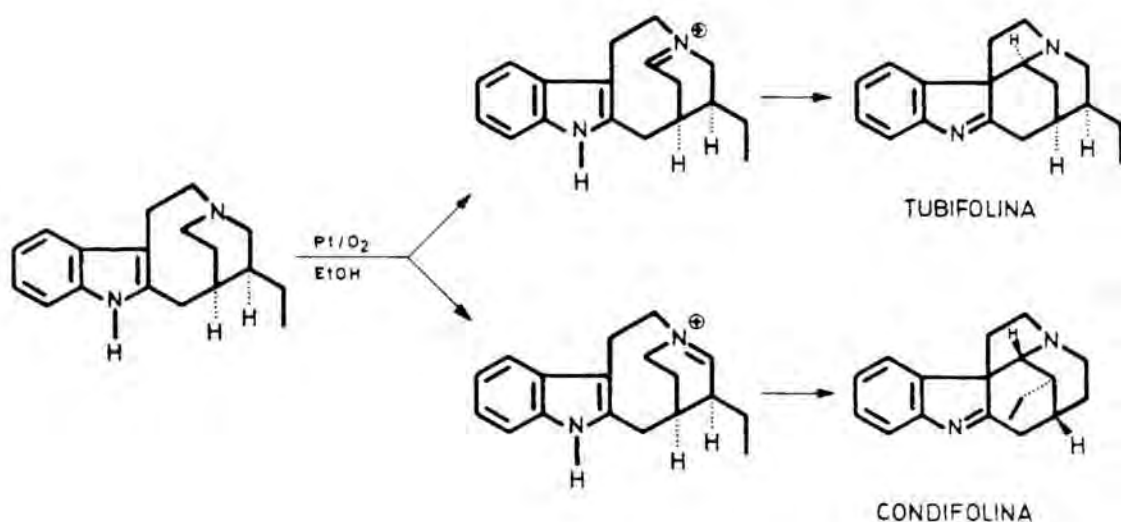


En contraste con los numerosos estudios realizados acerca de la síntesis de alcaloides tetracíclicos del tipo Strychnos, cuya descripción detallada escapa del contexto de esta introducción, tan sólo existe un reducido número de síntesis para los sistemas pentacíclicos correspondientes a este grupo de alcaloides.

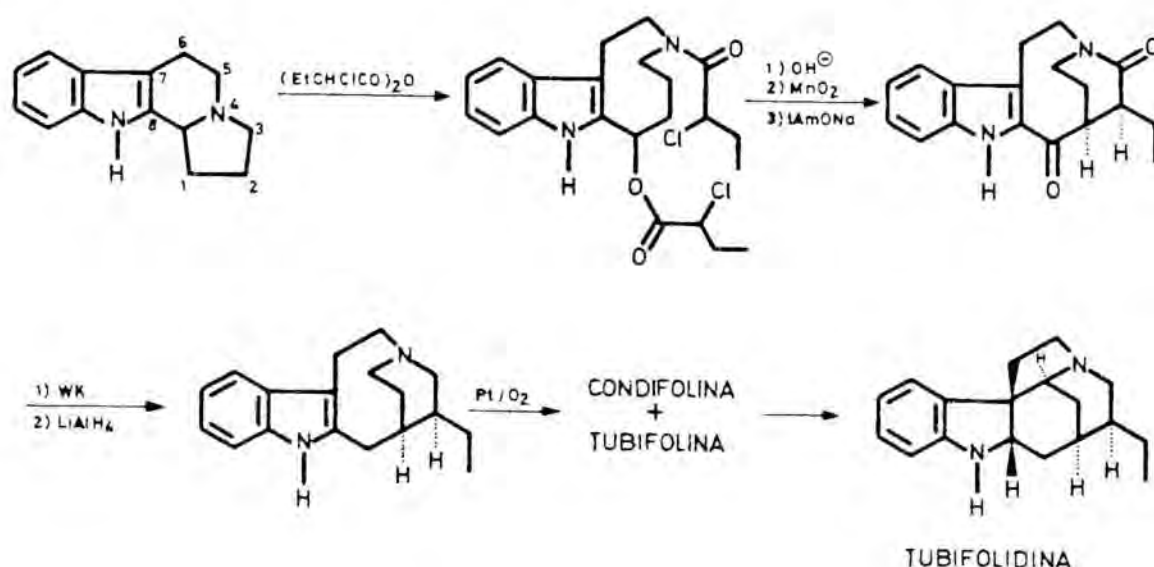
Cronológicamente, la primera síntesis de alcaloides pentacíclicos del tipo Strychnos fué efectuada por Van Tamelen en 1960¹³ y en ella se forman en una sola etapa los anillos C, D y E del compuesto pentacíclico. El proceso implica el ataque intramolecular de una sal de aciliminio sobre la posición 3 del indol para dar una sal de espiroindoleninio que experimenta una segunda ciclación intramolecular por ataque del metileno activo en α respecto al grupo formilo. El compuesto inestable así obtenido se transformó fácilmente en la geisoschizolina. Pese a su elegancia, el procedimiento no se ha aplicado posteriormente a la síntesis de otros alcaloides indólicos.



Las restantes síntesis de alcaloides indólicos pentacíclicos del tipo Strychnos tienen como etapa final una ciclación oxidativa transanular, que ya había sido realizada previamente por Schumann y Schmidt¹⁴ en el contexto de la determinación estructural de estos alcaloides, consistente en la formación de una sal de 2,3,4,5-tetrahidropiridinio por la acción del oxígeno en presencia de platino a partir de una estructura tetracíclica similar a la de la estemadenina. La formación de dos posibles sales de iminio regioisómeras conduce, tras la ciclación sobre la posición 3 del indol, a los alcaloides tubifolina y condifolina.

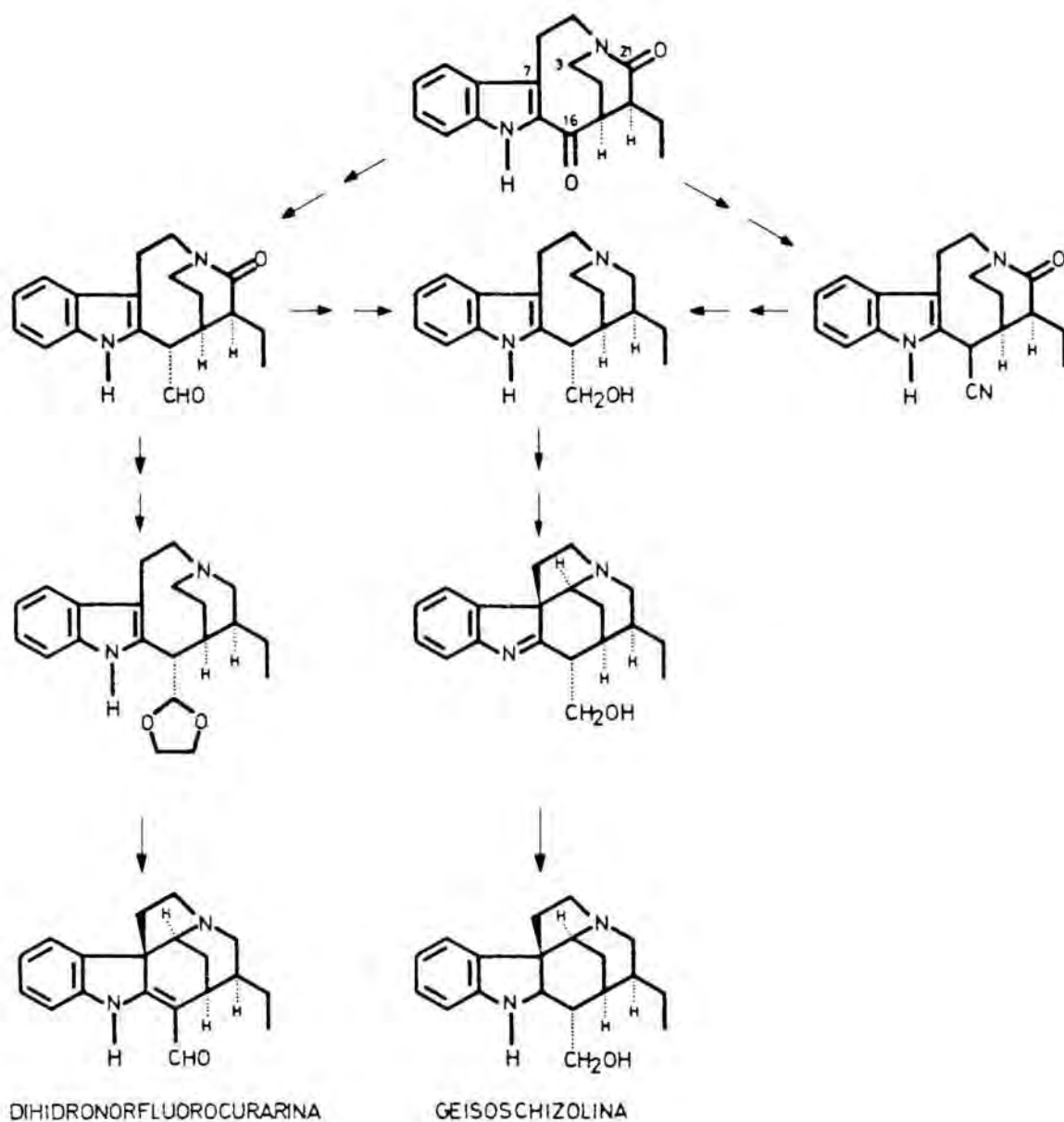


El primer autor en desarrollar un método general que diera entrada a los alcaloides pentacíclicos del tipo Strychnos fué Harley Mason¹⁵. Su planteamiento se basa en la fácil ruptura del enlace indol-C β N en un sistema de indolizidino[8,7-b]indol por la acción de un anhídrido. Cuando éste se halla convenientemente funcionalizado es posible la posterior elaboración del esqueleto tetracíclico de la estemadenina, necesario para realizar la ciclación oxidativa transanular.

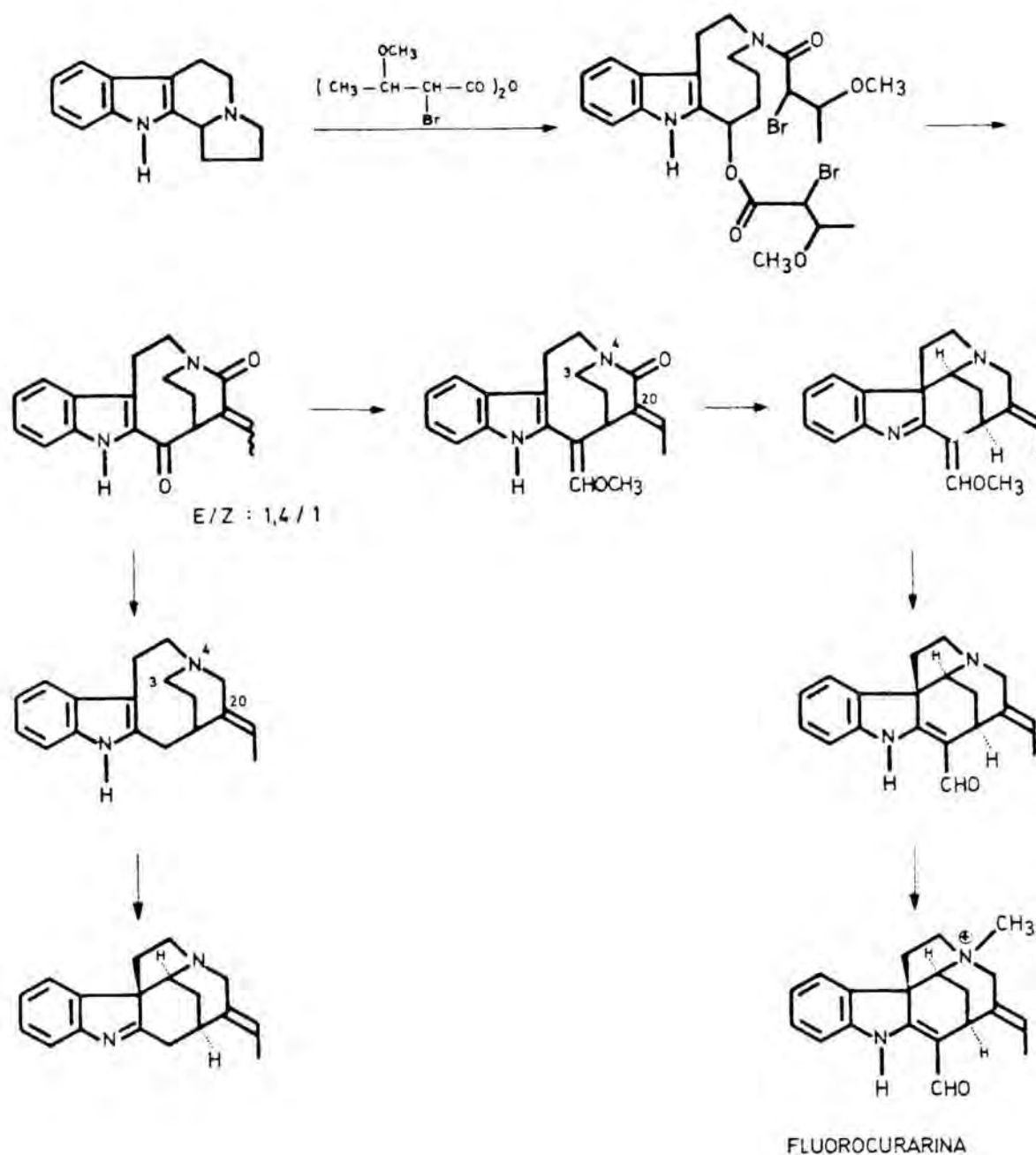


Los primeros alcaloides preparados por Harley-Mason siguiendo este procedimiento fueron la tubifolina, la tubifolidina y la condifolina, alcaloides pentacíclicos no funcionalizados del tipo Strychnos¹⁶.

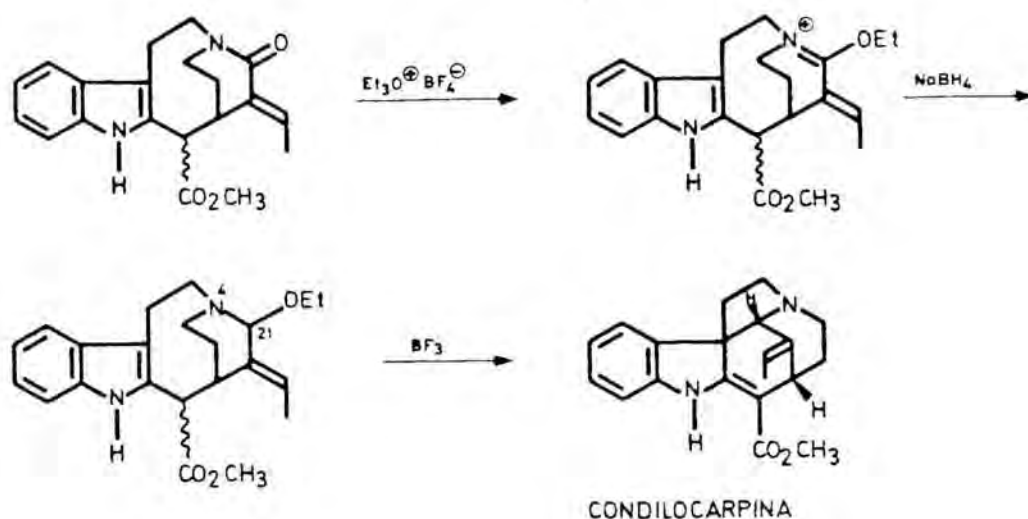
Esta metodología fué también utilizada en la síntesis de los alcaloides fluorocurarina, geisoschizolina y dihidronorfluorocurarina¹⁷. Es de destacar que cuando existe un sustituyente sobre la posición 16 del sistema, la ciclación se produce regioselectivamente entre las posiciones 3 y 7 pero nunca entre 7 y 21.



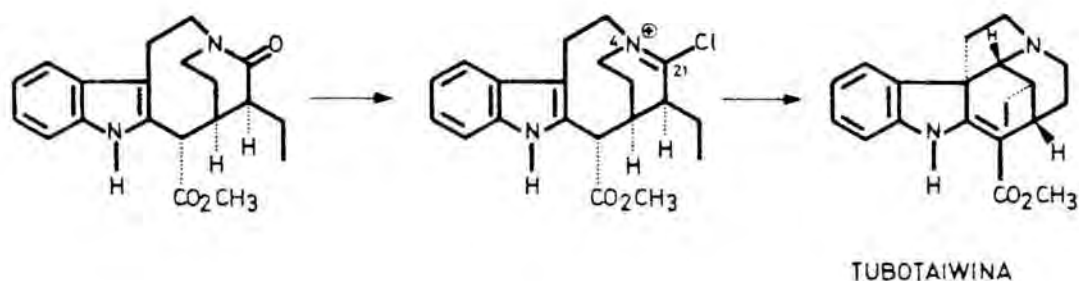
Lo mismo ocurre cuando sobre la posición 20 existe un sustituyente etilideno. En este caso la ciclación oxidativa con oxígeno y platino proporciona regioselectivamente el sistema que deriva de la formación de la sal de iminio sobre las posiciones 3 y 4, tal como se pone de manifiesto en la síntesis de la fluorocurarina¹⁸. En estos casos, se obtiene idéntico resultado en cuanto a la regioselectividad del proceso, cuando la sal de iminio se genera mediante reacción de Polonovski-Potier a partir del N-óxido correspondiente¹⁹.



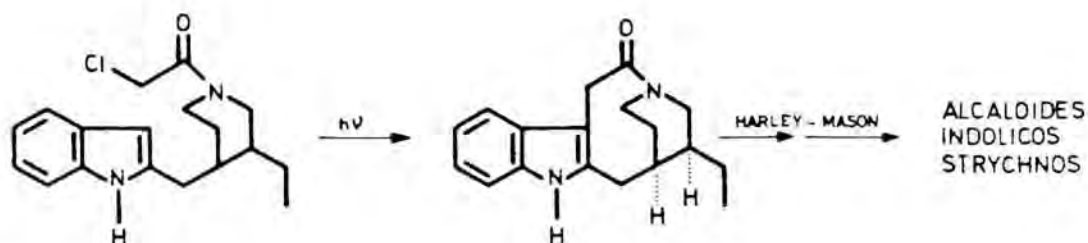
Con el fin de obtener alcaloides tales como la condillocarpina, cuya preparación resultaba inviable por los procedimientos anteriores, ya que posee un grupo etilideno sobre el átomo de carbono 20, Harley-Mason utilizó un método que permite obtener regioseléctivamente una sal de iminio entre las posiciones 4 y 21, tal como se esquematiza a continuación¹⁵.



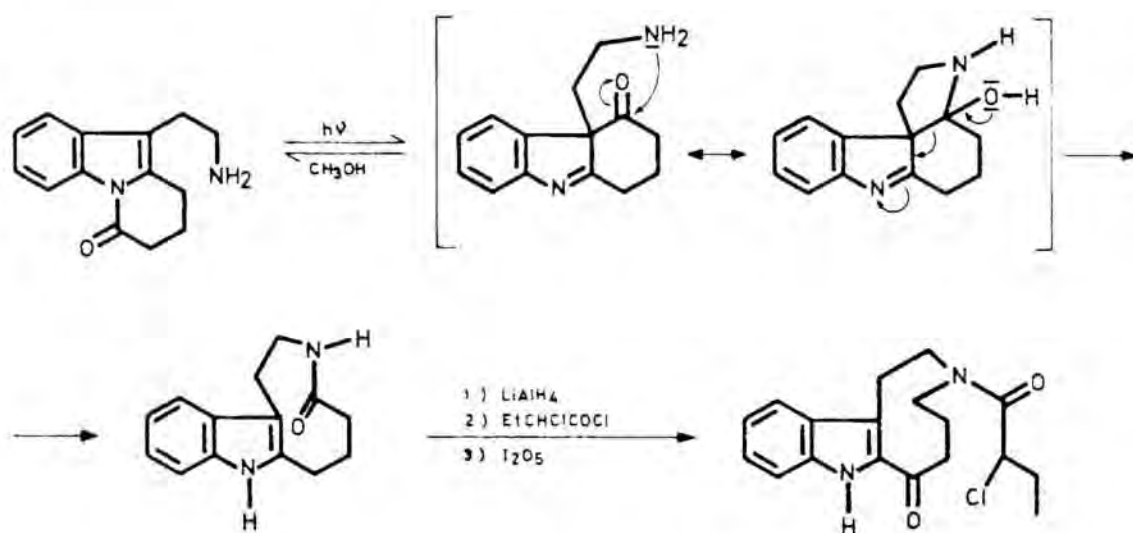
De manera similar, la síntesis de la tubotaiwina (19,20-dihidrocondilocarpina) se llevó a cabo, aunque con bajos rendimientos, mediante una reacción de Bishler-Napieralski seguida de tratamiento básico, a partir de una 2-piperidona adecuada²⁰. De este modo se obtuvo de nuevo regioselectivamente la sal de iminio sobre las posiciones 4 y 21, cuya ciclación sobre la posición 3 del indol condujo a la tubotaiwina.



Las restantes síntesis de alcaloides pentacíclicos del tipo Strychnos, no llevadas a cabo por Harley-Mason, desembocan asimismo en el sistema tetracíclico de la estemadenina, por lo que pueden considerarse síntesis formales de dichos alcaloides. Una de ellas tiene como etapa clave la ciclación fotoquímica de una cloroacetamida sobre la posición 3, no sustituida, de un indol²¹.

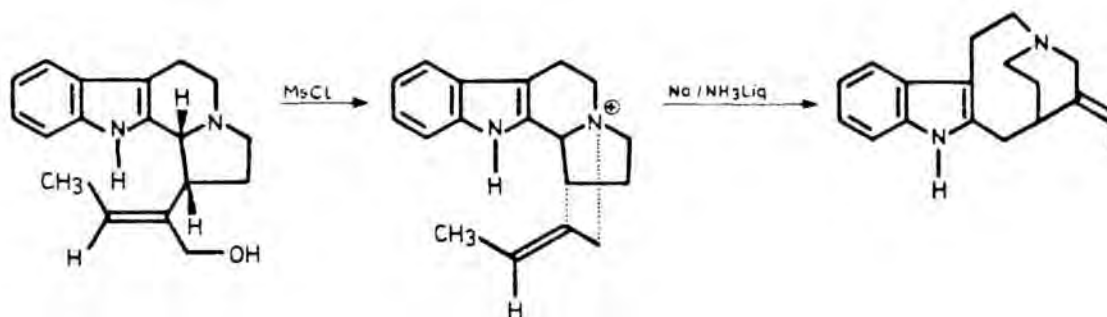


Otra síntesis más reciente se basa en el comportamiento fotoquímico de los 3-alquil-1-acilindoles. Así, la transposición de Foto-Fries aplicada al 1-acilindol representado en la figura, condujo a una 3-acilindolenina, que en el mismo medio de reacción evoluciona a uno de los intermedios utilizados por Harley-Mason en síntesis anteriores²²



La síntesis más reciente¹⁹ de alcaloides indólicos pentacíclicos del tipo Strychnos se basa de nuevo en la reactividad de los indolicidino[8,7 b]indoles: las correspondientes sales de amonio cuaternario experimentan con facilidad la ruptura reductiva del enlace indol-C/N. Esta propiedad ha permitido desarrollar una nueva vía de síntesis para la amina tetracíclica representada en la siguiente figura, que ya había sido preparada previa-

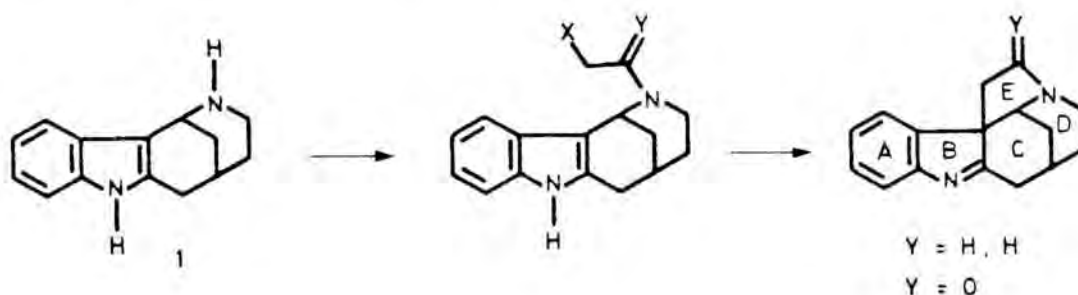
mente por Harley-Mason en el contexto de la síntesis de los alcaloides que se estudian.



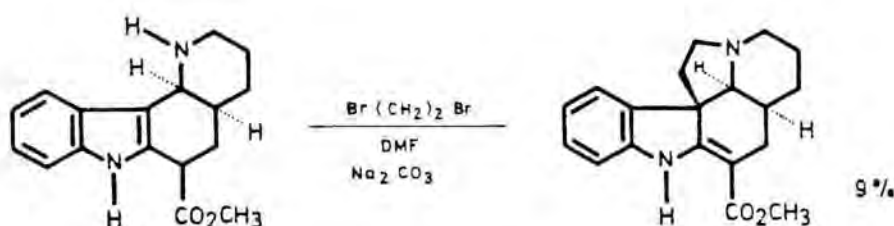
Finalmente, cabe mencionar que no se han descrito síntesis totales para los alcaloides indólicos hexacíclicos del tipo Strychnos, mientras que la síntesis total del alcaloide más complejo de la serie, la estricnina, fué realizada por Woodward en 1954²³, habiendo constituido uno de los mayores logros dentro del campo de la Química Orgánica de síntesis.

1.3. Objetivo del trabajo.

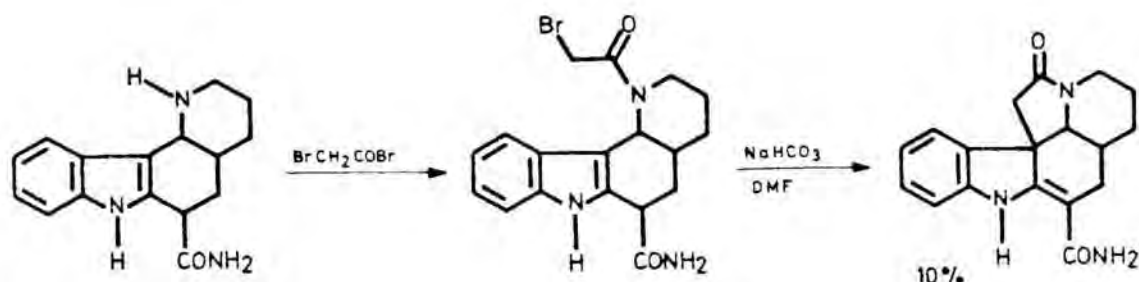
En conexión con todo lo expuesto, en la presente Tesis nos propusimos desarrollar un método alternativo para la síntesis de alcaloides pentacíclicos del tipo Strychnos fundamentado en la elaboración final del anillo E de cinco miembros presente en los mismos a partir de una estructura tetracíclica de 1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol (1), por integración sobre el nitrógeno piperidínico de los dos átomos de carbono que forman parte del puente de triptamina y ciclación electrófila final sobre la posición 3 del indol.



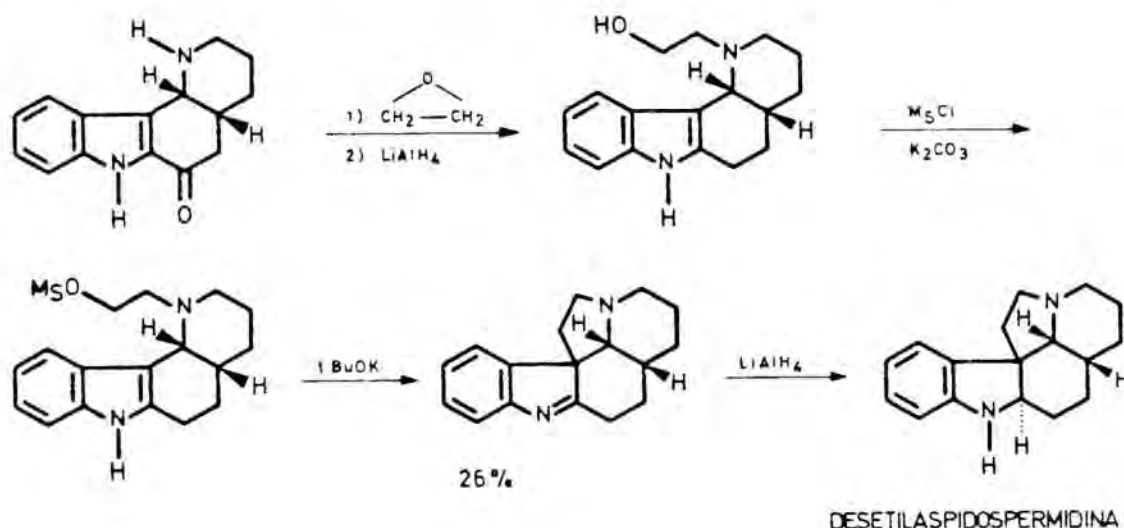
Un planteamiento similar se había utilizado con anterioridad en la síntesis de alcaloides pentacíclicos del tipo Aspidosperma tales como la minovina²⁴, para cuya síntesis total se elaboró previamente un sistema de octahidropirido[3,2-c]carbazol adecuado, a partir del cual, por tratamiento con dibromoetano en medio básico, se realizó la integración de los dos átomos de carbono necesarios para completar la estructura.



De manera similar, la ciclación de una bromoacetamida apropiada sobre la posición 3 del indol, constituye la etapa clave en la síntesis de la 5-oxodesetilvincadiformamida²⁵.

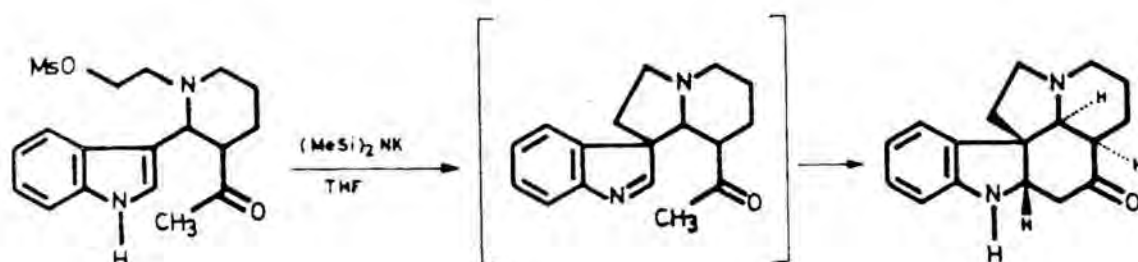


A su vez, la síntesis de la desetilaspidospermidina²⁶ se ha realizado a partir de un 6-oxooctahidropirido[3,2-c]carbazol por introducción de los dos átomos de carbono triptamínicos mediante reacción con óxido de etileno. La conversión del alcohol resultante en el correspondiente mesilato, seguida de ciclación en medio básico fuerte, proporcionó resultados satisfactorios en la etapa clave de obtención de dicho alcaloide.

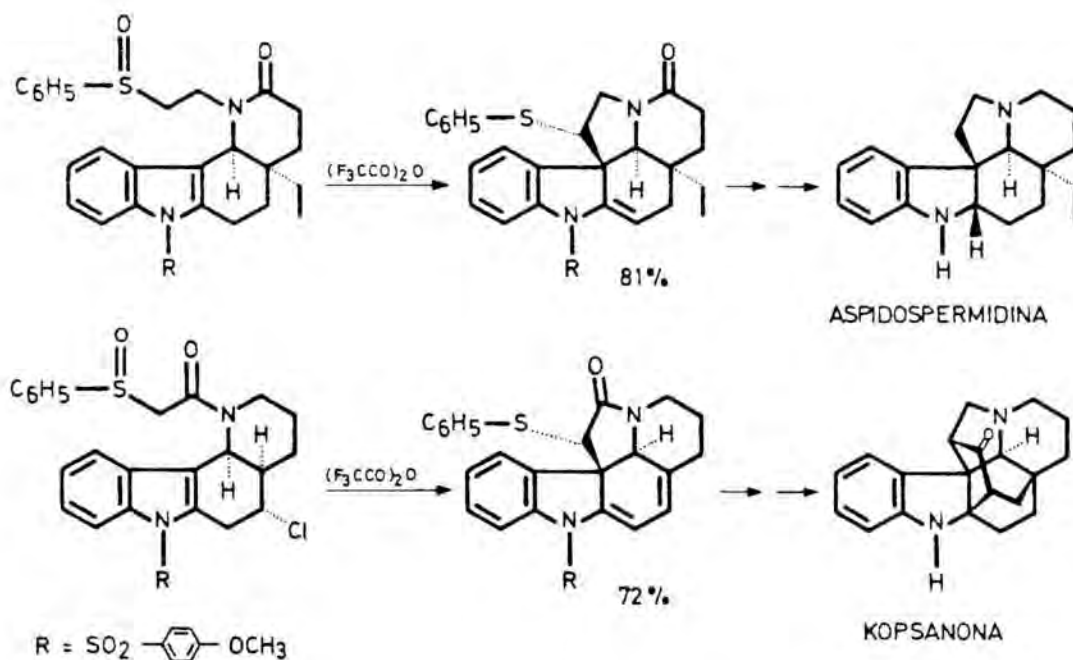


Una vía relacionada para la síntesis del esqueleto pentacíclico fundamental de los alcaloides del tipo *Aspidosperma*²⁷ implica el cierre del anillo E por ciclación de un mesilato sobre la posición 3 del indol seguida

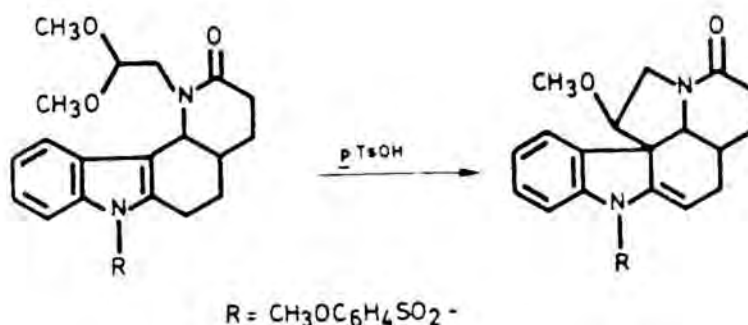
de formación del anillo C por ataque intramolecular de una carbono en α respecto a un carbonilo sobre el enlace carbono-nitrógeno de la indolenina resultante.



En este contexto, el más novedoso de los métodos utilizados en la preparación de alcaloides pentacíclicos del tipo Aspidosperma y que mejores rendimientos ha proporcionado, utiliza la transposición de Pummerer de un fenil-sulfóxido en la etapa clave de formación del anillo E. Por este procedimiento P. Magnus y col. han descrito la síntesis del alcaloide pentacíclico aspidospermidi-na^{28,29} y del heptacíclico kopsanona²⁸.

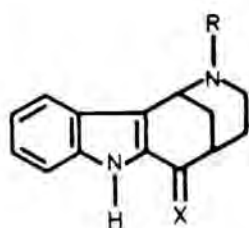


Los mismos autores han desarrollado una vía alternativa consistente en la ciclación sobre la posición 3 del indol de una sal de oxonio generada a partir de un acetal²⁹.



Para desarrollar nuestro objetivo era necesario disponer de una síntesis conveniente de la estructura tetracíclica de 1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol (1) como objetivo previo al de la construcción del puente de dos átomos de carbono que forma el anillo pentagonal E presente en los alcaloides indólicos mencionados.

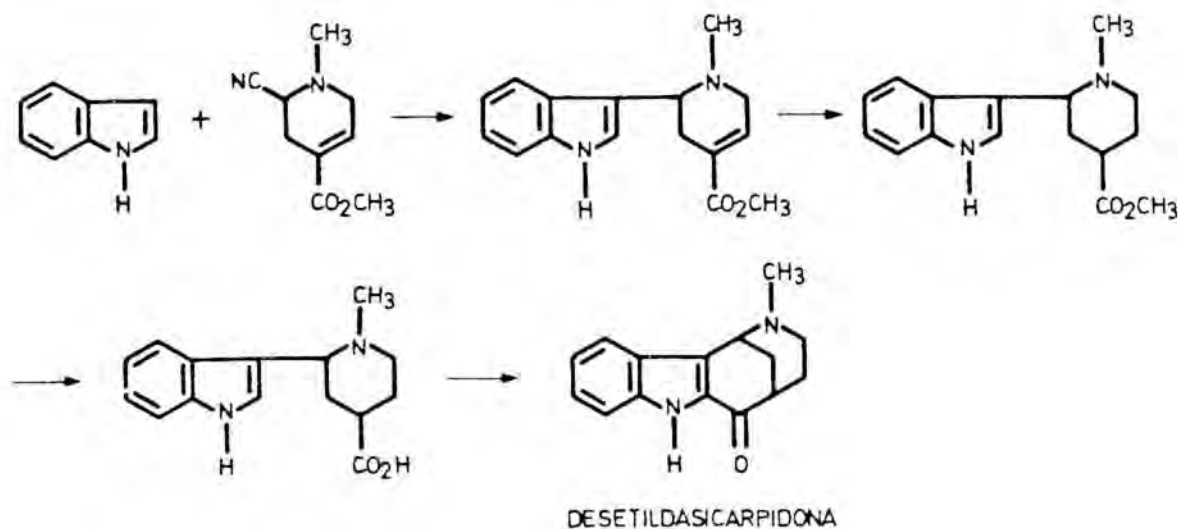
En trabajos anteriores realizados en nuestro laboratorio se desarrolló una síntesis para la desetil-dasicarpidona³⁰, compuesto que posee el esqueleto tetracíclico antes mencionado.



$R = \text{H} \quad ; \quad X = \text{H}, \text{H} : 1$
 $R = \text{CH}_3 \quad X = \text{O} : \text{DESETILDASICARPIDONA}$

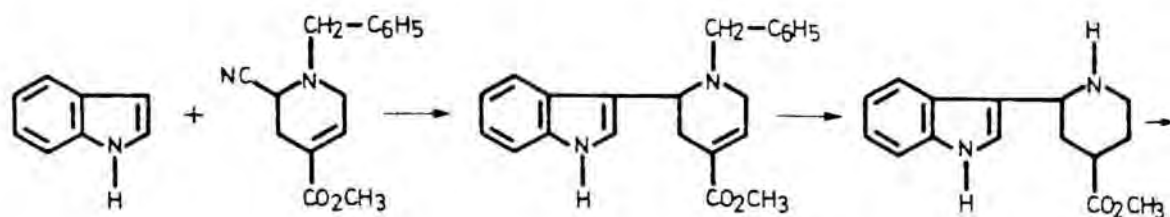
Debido a su simplicidad y reducido número de etapas (cuatro etapas con un rendimiento global de 22%; véase figura), el método resultó altamente satisfactorio y constituyó una mejora con respecto a las síntesis descri-

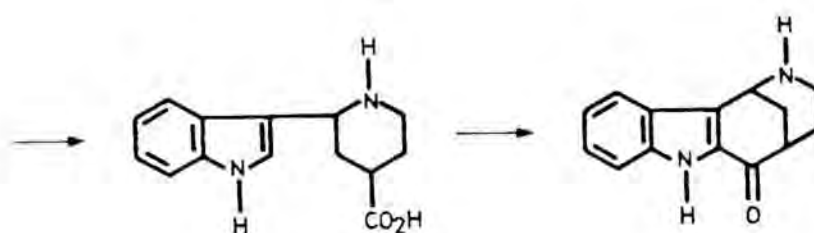
tas con anterioridad para dicho compuesto.



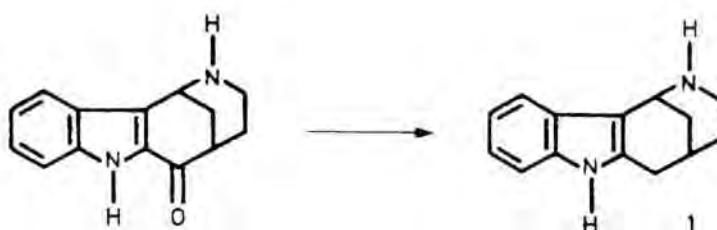
Por todo ello, para la obtención del sistema fundamental de 1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol (1), nos propusimos desarrollar una vía de síntesis paralela a la anterior, en la que el nitrógeno piperidínico se hallase sustituido por un grupo bencilo, fácilmente eliminable en una etapa adecuada de la síntesis.

En líneas generales, la síntesis se realizaría en cuatro etapas a partir de la 1-bencil-2-ciano-1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-carboxilato de metilo, cuya condensación con el indol proporcionaría una 2-(3-indolil)tetrahidropiridina, a partir de la cual se realizaría simultáneamente la hidrogenación del doble enlace y la desbencilación. Tras la saponificación del ester y ciclación en medio ácido se obtendría el sistema tetracíclico deseado.





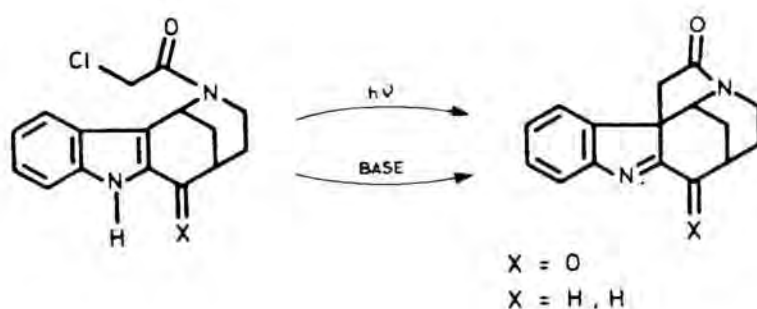
La presencia de un carbonilo contíguo al núcleo indólico era previsible que desfavoreciera la etapa clave de formación del anillo pentagonal E, consistente en una ciclación electrófila sobre la posición 3 del indol. Es por ello que como paso previo al inicio de los estudios conducentes a la elaboración del anillo E nos propusimos efectuar la reducción de dicho carbonilo de tipo 2-acilindólico. La realización práctica de este proceso presentó mayores dificultades de las esperadas, tal como se detalla en el capítulo 2 de la presente Memoria.



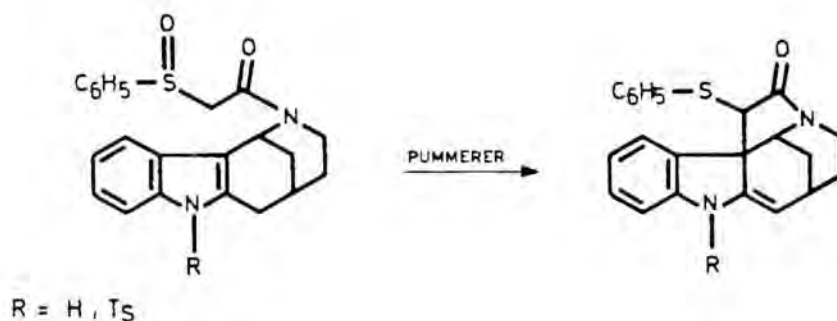
Para la construcción del anillo E de cinco eslabones a partir de la amina tetracíclica 1, en la presente Tesis se han estudiado con detalle varias vías alternativas. Todas ellas se inician con la introducción sobre el nitrógeno del anillo piperidínico de una cadena de dos átomos de carbono, ya sea por alquilación o bien por acilación, de forma que la funcionalización existente sobre el carbono terminal de la misma permita efectuar la etapa clave de ciclación electrófila sobre la posición 3 del indol. Los procedimientos que se discuten a lo largo de la presente Memoria son los siguientes:

a) Formación del N-cloroacetilderivado del 1,2,3,4,

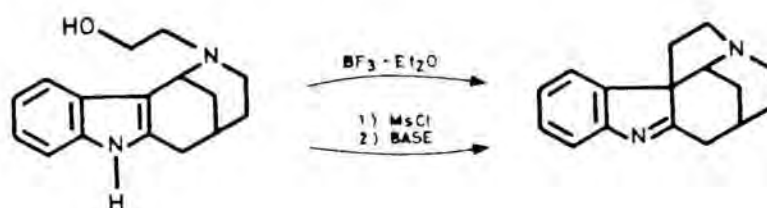
5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol (1), y posterior fotociclación del mismo. Alternativamente la ciclación se ensayó por alquilación intramolecular en medio básico. Los resultados obtenidos en ambos ensayos se describen en el capítulo 3.



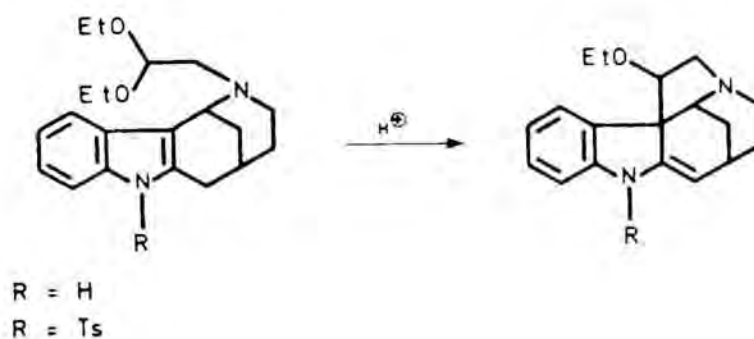
b) Formación de la (fenilsulfinil)acetamida de la amina tetracíclica 1, seguida de transposición de Pummerer del β -cetosulfóxido resultante. En el capítulo 4 se detallan los resultados obtenidos al operar en estas condiciones.



c) Alquilación de la amina tetracíclica 1 con óxido de etileno para dar el correspondiente N-(2-hidroxietil)derivado y posterior tratamiento del mismo, ya sea en medio ácido o, previa mesilación del alcohol, en medio básico fuerte. Los resultados obtenidos en ambos casos forman parte del capítulo 5.



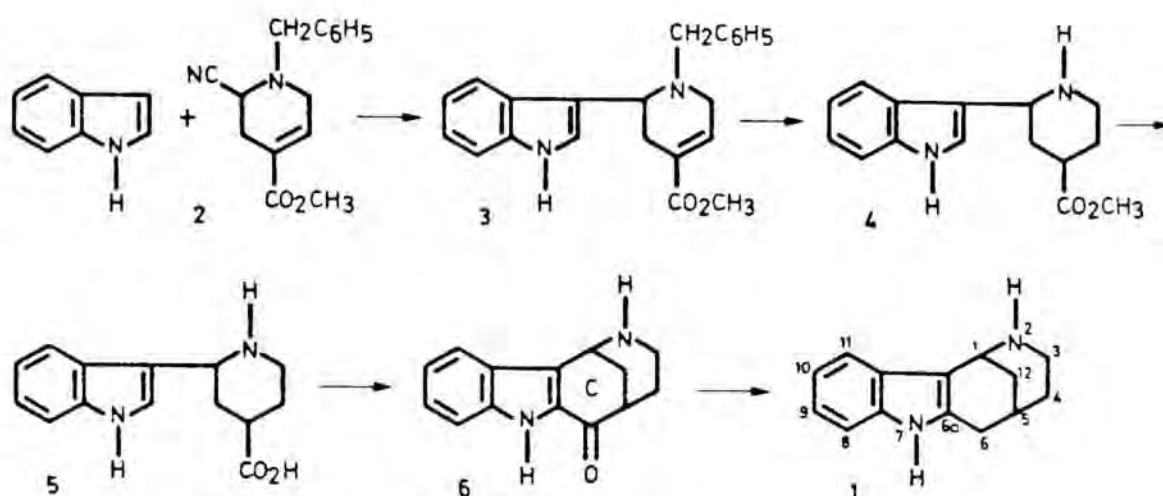
d) Alquilación del nitrógeno piperidínico del compuesto tetracíclico 1 con el dietilacetal del bromoacetaldéhidó seguida de tratamiento ácido del compuesto así preparado. La descripción de los resultados obtenidos se incluye asimismo en el capítulo 5 de la presente Memoria.



2. SINTESIS DEL 1,2,3,4,5,6-HEXAHIDRO-1,5-METANOAZOCINO
[4,3-b]INDOL (1)

Tal como se ha indicado en la introducción de la presente Memoria, para la síntesis del compuesto tetracíclico 1 nos propusimos desarrollar una secuencia de reacciones inspirada en la que en un trabajo anterior, efectuado en nuestro laboratorio, había permitido la síntesis de la desetilasicarpidona³⁰. Dicha síntesis implica el cierre del anillo C por formación del enlace entre los átomos de carbono 6 y 6a en las últimas etapas del proceso a partir de un 3-(2-piperidil)indol, tal como 5, sustituido en la posición 4 del anillo de piperidina por un grupo carboxilo. Dicho compuesto, a su vez, se prepararía en tres etapas, por condensación entre

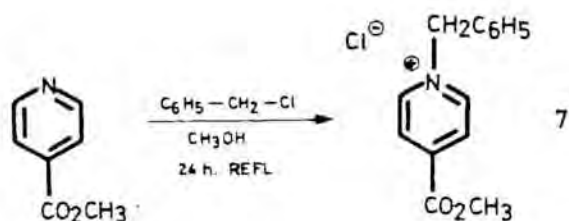
el indol y la 2-ciano-1,2,3,6-tetrahidropiridina 2 seguida de hidrogenación catalítica y saponificación del grupo ester. Finalmente, la reducción del grupo carbonilo de tipo 2-acilindólico de la 20-desetil-4-desmetildasicarpidona (6) proporcionaría el compuesto tetracíclico 1, producto de partida necesario para la realización de los ensayos de formación del anillo E de los alcaloides pentacíclicos del tipo Strychnos.



2.1. Obtención de la 20-desetil-4-desmetildasicarpidona^{*} (6).

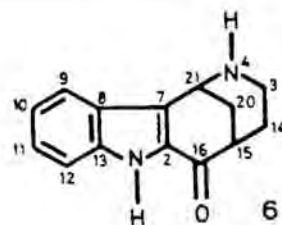
De acuerdo con lo que se pretendía, la preparación de la 20-desetil-4-desmetildasicarpidona (6) se realizó en cuatro etapas a partir del indol y la 2-cianotetrahidropiridina 2, compuesto que a su vez se obtuvo a partir del isonicotinato de metilo, por cuaternización con cloruro de bencilo, seguida de cianación reductiva.

Pese a que la alquilación de piridinas con halogenuros de alquilo se realiza habitualmente en el seno de disolventes apróticos dipolares, resultaron infructuosos los ensayos de alquilación del isonicotinato de metilo con cloruro de bencilo en el seno de acetona anhidra. En cambio se obtuvieron excelentes rendimientos de la sal de piridinio 7 cuando la mezcla de reacción se calentó a reflujo utilizando metanol anhidro como disolvente.

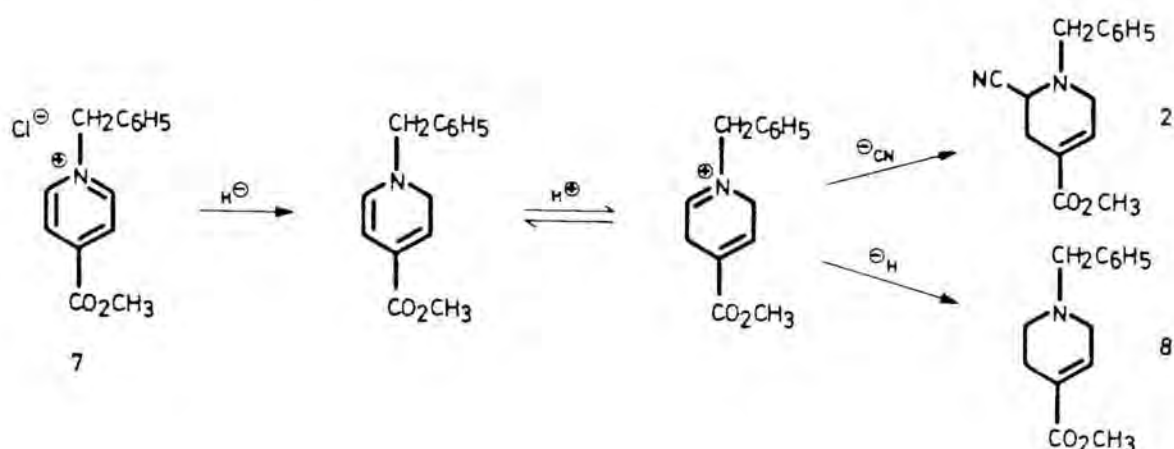


La conversión del cloruro de 1-bencil-4-metoxicarbonilpiridinio (7) en la 2-cianotetrahidropiridina 2 se efectuó mediante una reacción de cianación reductiva, basada en la reducción de una sal de piridinio por la acción del borohidruro sódico en presencia de un exceso de iones cianuro³¹.

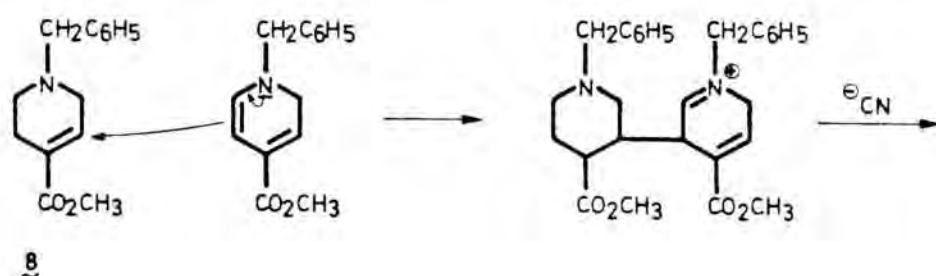
^{*} Numeración biogenética⁴. Nomenclatura sistemática: 6-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol.

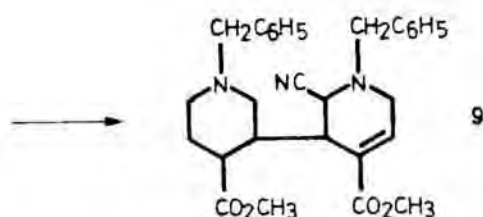


La reacción se inicia con el ataque de un ión hidruro sobre una de las posiciones vecinas al átomo de nitrógeno cuaternario, formándose una 1,2-dihidropiridina, que en el medio de reacción se halla en equilibrio con su correspondiente sal de 2,5-dihidropiridinio por protonación de la posición central del sistema dienamínico. Cuando en el medio de reacción existen iones cianuro en exceso, éstos compiten eficazmente con los iones hidruro en el ataque sobre la sal de dihidropiridinio así generada, formándose mayoritariamente la 2-cianotetrahidropiridina 2 acompañada en pequeña proporción del 1-bencil-1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-carboxilato de metilo (8).



Además de los dos productos mencionados 2 y 8, de la mezcla de reacción se aisló el compuesto dímero 9, cuya formación puede explicarse mediante un ataque de tipo Michael del carbono β del sistema dienamínico presente en la dihidropiridina formada como intermedio en el proceso, sobre la tetrahidropiridina 8, seguido de adición de cianuro sobre la sal de iminio resultante.





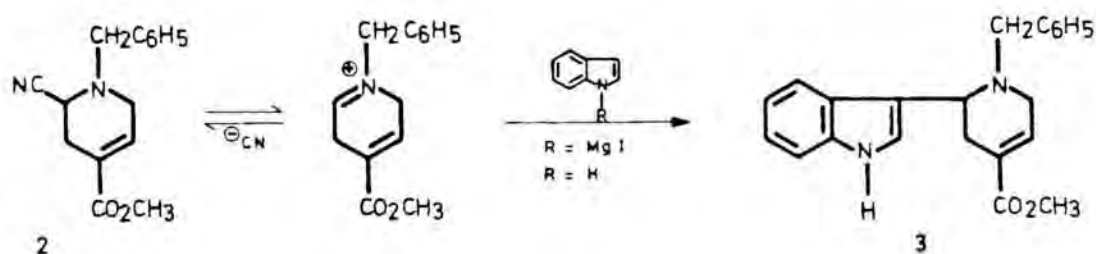
No obstante, la 2-cianotetrahidropiridina 2 pudo separarse fácilmente de la mezcla de reacción, en la fracción no aminada de la misma, dado el débil carácter básico del nitrógeno piperidínico contíguo a un grupo ciano.

En el espectro infrarrojo del compuesto 2 se observan señales a 2225 (débil) y 1710 (intensa) cm^{-1} debidas a las vibraciones de tensión de los grupos ciano y carbonilo, respectivamente. Su espectro de resonancia magnética nuclear de protón presenta, como señales más significativas, un singulete a $\delta 3,7$ para el grupo metoxilo, un triplete aparente a $\delta 3,9$ asignable al protón metínico de la posición 2 y un singulete ancho a $\delta 6,9$ debido al protón vinílico de la posición 5.

Para la tetrahidropiridina 8 se observa en su espectro infrarrojo una banda intensa a 1710 cm^{-1} debida al grupo carbonilo del ester, mientras que en el de resonancia magnética nuclear de protón destacan dos singuletes, a $\delta 3,5$ y 3,6, asignables a los protones del metileno bencílico y del grupo metoxilo, respectivamente, y un singulete ancho a $\delta 6,7$ debido al protón vinílico.

Finalmente, en el espectro infrarrojo del dímero 9 se observa una señal débil a 2220 cm^{-1} asignable al grupo ciano y dos bandas intensas, a 1735 y 1705 cm^{-1} , correspondientes a los grupos carbonilo de ester y de ester conjugado, respectivamente. En el espectro de resonancia magnética nuclear de protón pueden apreciarse dos singuletes, a $\delta 3,6$ y 3,7, asignables a los protones del metoxilo del ester y del ester insaturado, respectivamente y dos singuletes, a $\delta 7,1$ y 7,2, correspondientes a los protones aromáticos.

Para la preparación de la 2-(3-indolil)tetrahidropiridina 3 se aprovechó la propiedad que poseen las 2-cianotetrahidropiridinas de experimentar pérdida de cianuro con facilidad para dar sales de dihidropiridinio que, en el mismo medio de reacción, pueden sufrir el ataque de diversos agentes nucleófilos, tales como anillos aromáticos activados^{9,32}, conduciendo a 1,2,3,6-tetrahidropiridinas sustituidas sobre la posición 2.



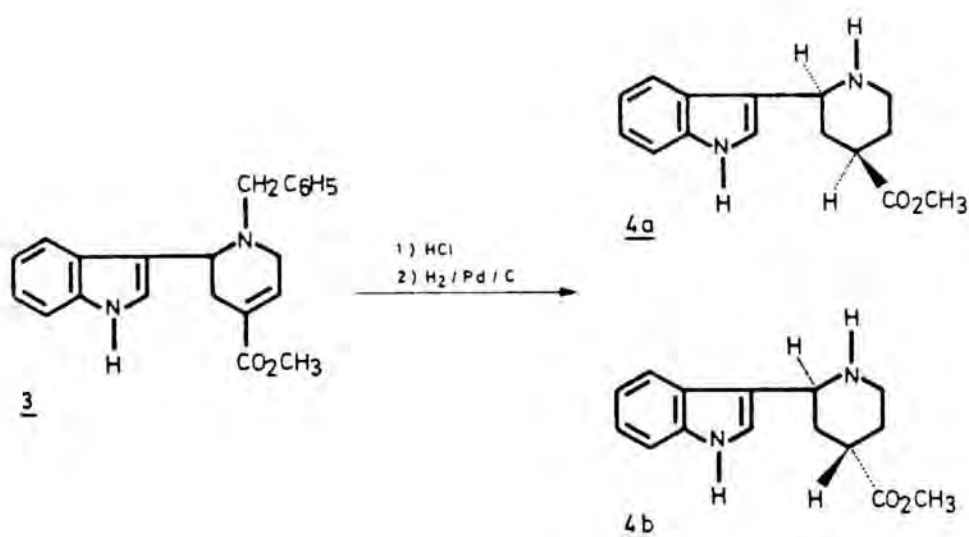
En nuestro caso, inicialmente la reacción se ensayó utilizando como nucleófilo el yoduro de indolil-magnesio en el seno de una disolución de éter-diclorometano^{30,33}. De este modo se obtuvo la 2-(3-indolil)tetrahidropiridina 3 deseada con rendimientos moderados (51%), no detectándose en ningún caso la formación de productos procedentes del ataque del magnesiano sobre el grupo ester.

Para esta reacción se ensayaron posteriormente unas nuevas condiciones⁹ consistentes en el tratamiento de la 2-cianotetrahidropiridina 2 con indol en el seno de ácido acético acuoso al 50%. Al operar en estas condiciones se obtuvo la misma 2-(3-indolil)tetrahidropiridina 3, aunque con rendimientos mucho más elevados, del orden del 90%.

En el espectro infrarrojo del tetrahidropiridilindol 3 se observa una banda intensa a 3420 cm^{-1} debida a la vibración de tensión del enlace N-H indólico, que indica la incorporación de este heterociclo a la tetrahidropiridina, y una señal a 1710 cm^{-1} correspondiente al

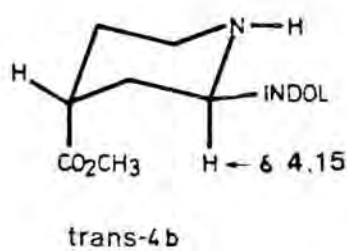
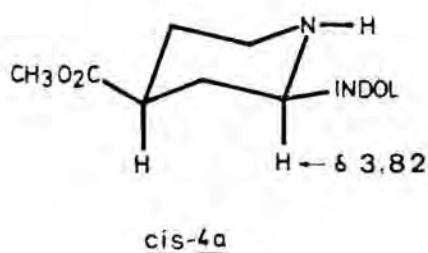
grupo ester de la posición 4 de la misma. En el espectro de resonancia magnética nuclear de protón se aprecian, como señales más significativas, un singulete a δ 3,6 debido al metoxilo del ester y un multiplete centrado a δ 3,9 asignable al protón metínico de la posición 2. A campos bajos del espectro se observa un singulete ancho a δ 6,9 correspondiente al protón vinílico y entre δ 7,0-8,3 un grupo de señales pertenecientes a los protones aromáticos.

Una vez obtenida la 2-(3-indolil)tetrahidropiridina 3 y como etapa previa a la de ciclación fué preciso efectuar la reducción del doble enlace olefínico, etapa en la que puede llevarse a cabo simultáneamente la eliminación del grupo bencilo³⁴ presente sobre el átomo de nitrógeno del anillo de tetrahidropiridina y que había permitido la preparación del sistema de 2-cianotetrahidropiridina. Ello se consiguió por hidrogenación catalítica del hidrocloreuro de 3 en el seno de metanol, utilizando paladio sobre carbón al 10% como catalizador. Se obtuvo así una mezcla 5:1 de los diastereoisómeros cis y trans del 2-(3-indolil)piperidina-4-carboxilato de metilo, 4a y 4b respectivamente, que se separaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice.

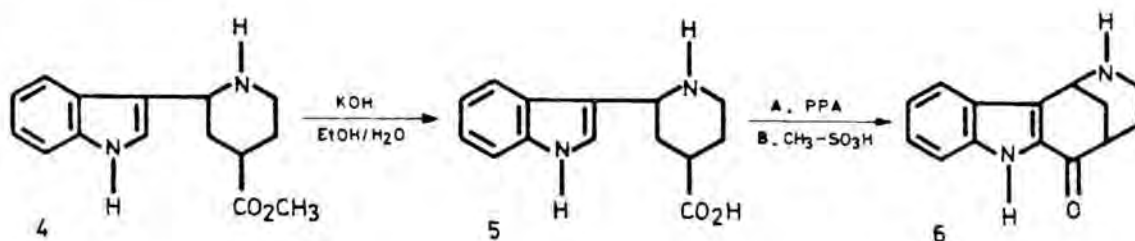


La formación del isómero cis como producto mayoritario es acorde con el hecho de que la adición de hidrógeno sobre el doble enlace carbono-carbono tiene lugar preferentemente por la cara más accesible del anillo, es decir por el lado contrario al de la posición del radical indolilo.

La asignación estereoquímica de ambos diastereoisómeros se efectuó a partir del desplazamiento químico del doble doblete correspondiente al protón metínico de la posición 2 del anillo de piperidina en el espectro de resonancia magnética nuclear. En el isómero trans dicho protón aparece a campos más bajos que en el isómero cis debido al efecto desapantallante ejercido por el grupo metoxycarbonilo en disposición axial³⁵.

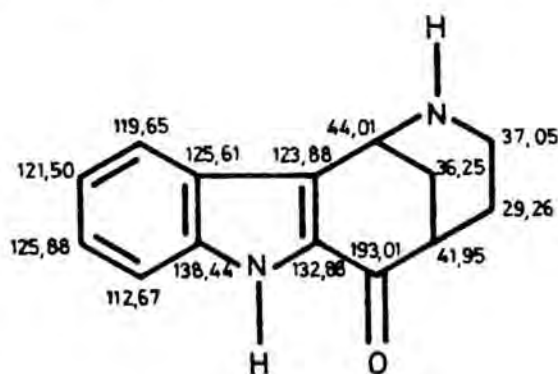


Finalmente, la saponificación de la mezcla de estereoisómeros 4a y 4b, por calefacción a reflujo de una disolución hidroalcohólica de hidróxido potásico, proporcionó el aminoácido correspondiente 5 que se utilizó en la siguiente etapa de la síntesis sin posterior purificación.



La ciclación del ácido 2-(3-indolil)piperidina-4-carboxílico (5) a la 20-desetil-4-desmetildasicarpidona (6) se realizó por dos procedimientos alternativos. Por un lado, la calefacción del aminoácido 5 con un exceso de ácido polifosfórico^{6,36,37} a 90°C condujo al compuesto tetracíclico mencionado con un rendimiento del 31% tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Por otro lado, cuando la ciclación se ensayó utilizando un exceso de ácido metanosulfónico saturado con pentóxido de fósforo³⁸ se obtuvo 6 con un 48% de rendimiento tras una purificación similar. Pese al mejor rendimiento obtenido en la ciclación por este último método, cuando se trabajó con cantidades superiores a 10 mmoles, las dificultades operativas que se encontraron disminuyeron considerablemente la efectividad del proceso.

En el espectro infrarrojo de la 20-desetil-4-desmetildasicarpidona (6) se distinguen bandas intensas a 3310 y 1645 cm^{-1} , asignables respectivamente a las vibraciones de tensión del enlace N-H indólico y al grupo carbonilo de tipo 2-acilindólico. Su espectro de resonancia magnética nuclear presenta, como señal más característica, un triplete aparente a $\delta 4,5$ correspondiente al protón metínico situado en cabeza de puente entre el indol y el nitrógeno piperidínico. La asignación de las señales que presenta el espectro de resonancia magnética nuclear de carbono 13 del compuesto 6 se halla indicada en la siguiente figura.

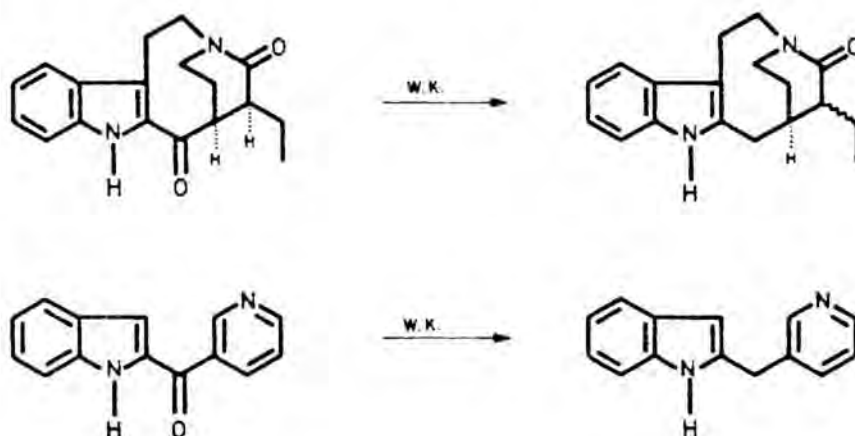
6

Dado el reducido número de etapas y el aceptable rendimiento global (17%) de las mismas, la anterior vía de síntesis se consideró apropiada para la preparación de la 20-desetil-4-desmetildasicarpidona (6) en cantidades adecuadas para nuestros propósitos.

2.2. Intentos de reducción del grupo carbonilo de la 20-desetil-4-desmetildasicarpidona por el método de Wolff-Kishner.

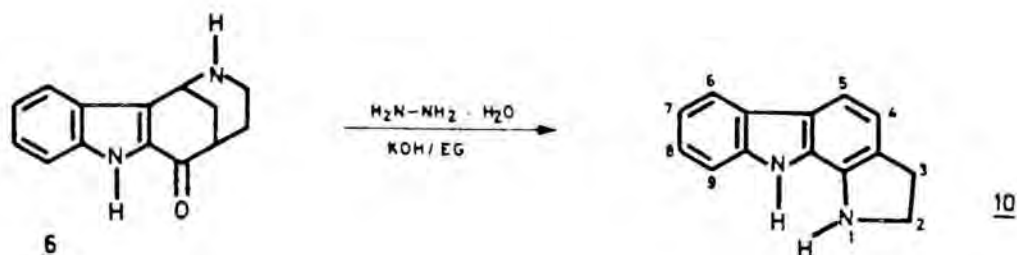
Dado que, según el planteamiento expuesto en la introducción de la presente Memoria, la etapa clave para la elaboración del anillo pentagonal E, consistía en una ciclación electrófila sobre la posición 3 del indol, resultaba evidente la conveniencia de reducir el grupo carbonilo contíguo al núcleo indólico a fin de evitar su efecto desactivante en este tipo de reacciones.

Uno de los métodos clásicos para la conversión de grupos carbonilo en metilenos es la reducción de Wolff-Kishner. Dicho método se ha empleado en diversas ocasiones en el contexto de la síntesis de alcaloides indólicos para la reducción de carbonilos de tipo 2-acilindólico^{15,39}.



Por todo ello, el primer método que se ensayó para la reducción del grupo carbonilo de la 20-desetil-4-desmetildasicarpidona (6) fué la reducción de Wolff-Kishner. Sin embargo, cuando dicho compuesto se trató con hidrazina acuosa e hidróxido potásico a la temperatura de reflujo del etilenglicol, sorprendentemente se obtuvo, como único producto, el 2,3-dihidro-1H-pirrólo[2,3-a]

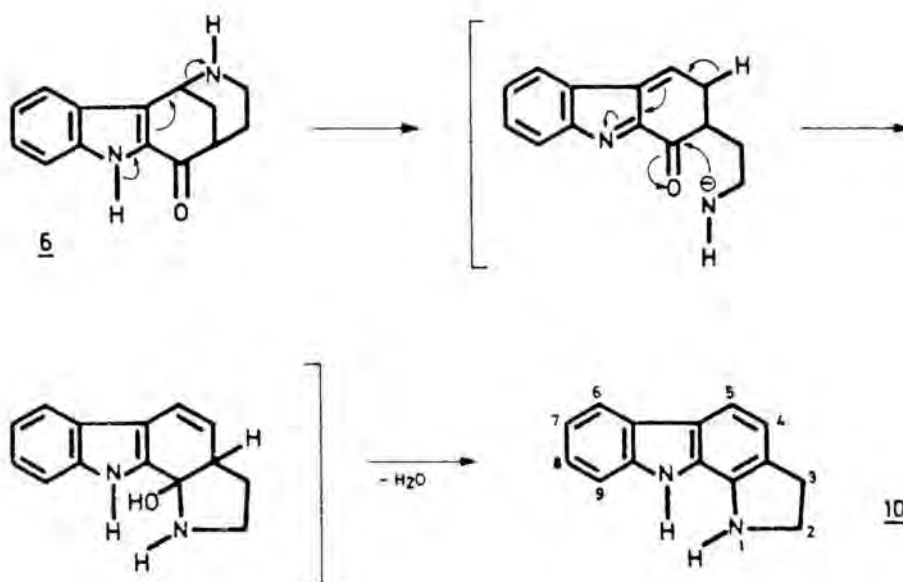
carbazol (10) con un rendimiento del 79%.



Se obtuvieron análogos resultados en los intentos de formación de la hidrazona correspondiente, por tratamiento de la cetona 6 con hidrato de hidrazina a reflujo de etilenglicol en ausencia de hidróxido potásico.

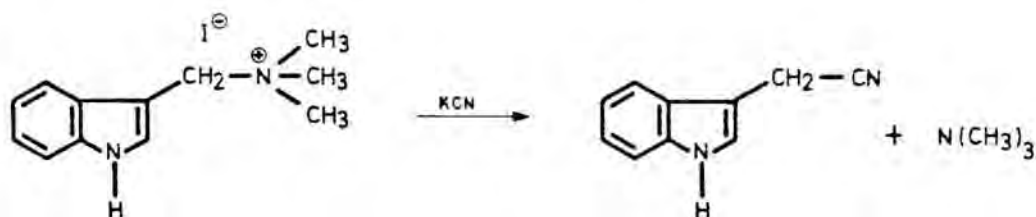
La estructura del pirrolocarbazol 10 se confirmó por sus datos espectroscópicos⁴⁰ y el análisis elemental de su picrato. En el espectro infrarrojo de 10 se observa la ausencia de absorciones atribuibles a grupos carbonilo, mostrando como únicas señales significativas bandas a 3290 y 3300-2500 cm^{-1} correspondientes a las vibraciones de tensión de los enlaces N-H indólico y del grupo amino, respectivamente. En el espectro de resonancia magnética nuclear de protón se observa una fuerte modificación de las señales correspondientes a los protones alifáticos en relación con lo habitual en sistemas de hexahidro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol tales como 6, consistente en un desplazamiento de las bandas hacia campos bajos, así como una disminución en su proporción con respecto al número de protones aromáticos. Las señales que se observan a campos bajos del espectro son un doblete a $\delta 7,9$ asignable al protón 6 del sistema y un multiplete entre $\delta 6,8-7,6$ para el resto de protones aromáticos del compuesto.

El mecanismo probable para la transposición observada es el que se representa en el siguiente esquema.



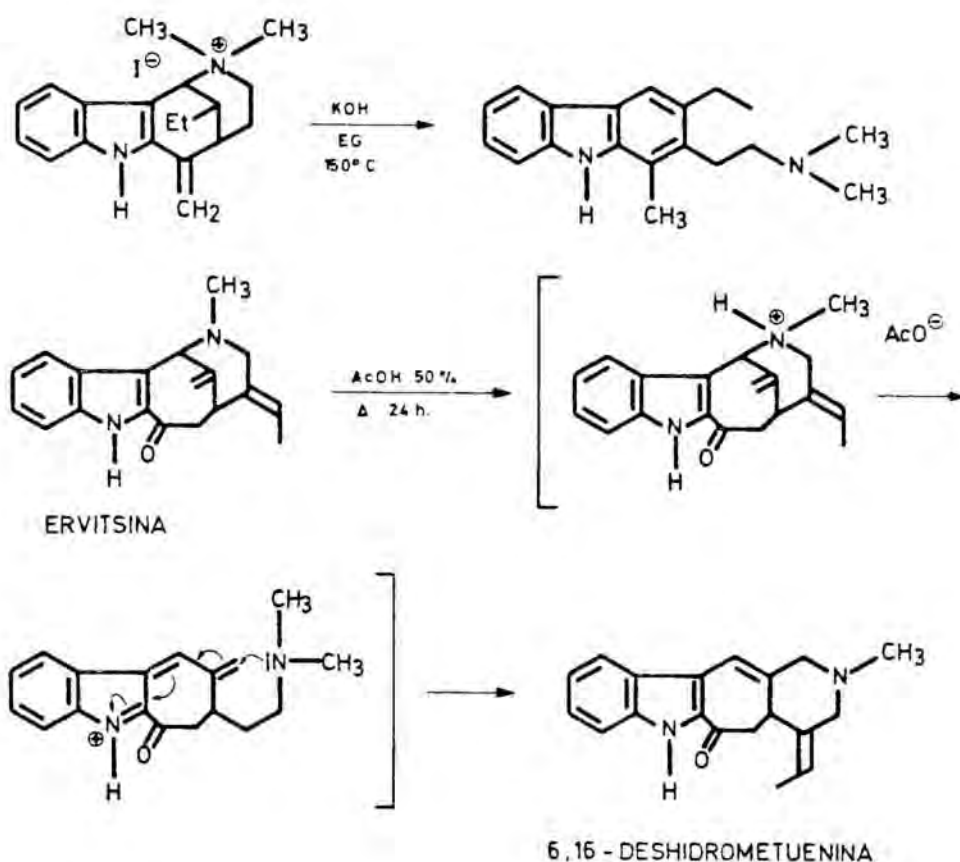
El anión amiduro resultante de la ruptura del enlace indol-C/N ataca intramolecularmente al grupo carbonilo con formación de un aminoalcohol que se deshidrata seguidamente de forma irreversible para dar el sistema estable de carbazol.

La fácil ruptura del enlace indol-C/N en 3-aminometilindoles es un proceso bien conocido que inicialmente se observó y estudió en la gramina y otros compuestos relacionados^{41,42}.



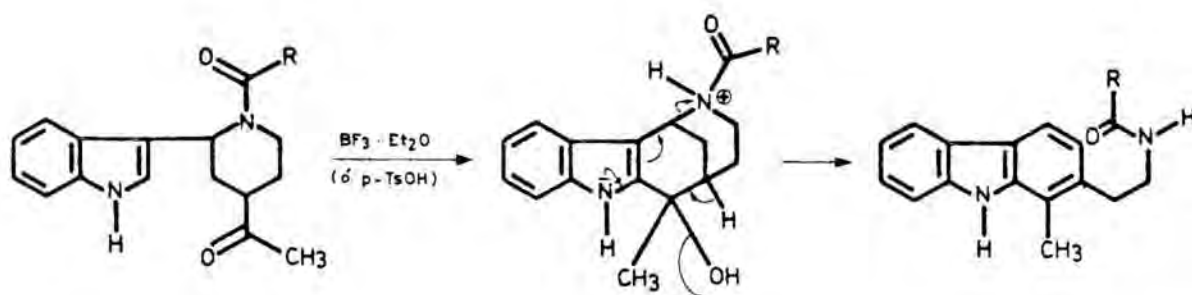
La agrupación de 3-aminometilindol se halla presente en los alcaloides tetracíclicos de la familia Strychnos, por lo que en estos sistemas existe una tendencia a la ruptura del enlace entre el nitrógeno del anillo de piperidina y el átomo de carbono unido a la posición 3 del indol. Esta propiedad se ha utilizado en la elucidación

estructural de los alcaloides indólicos uleína⁴³ y vallesamina⁴⁴, para establecer una correlación entre los alcaloides ervitsina y metuenina⁴⁵, así como para la síntesis de alcaloides que poseen el sistema de pirido[4,3-b]carbazol tales como la elipticina, la olivacina y la guatambuina⁴⁶⁻⁴⁸, a partir de estructuras relacionadas con alcaloides tetracíclicos de tipo Strychnos.

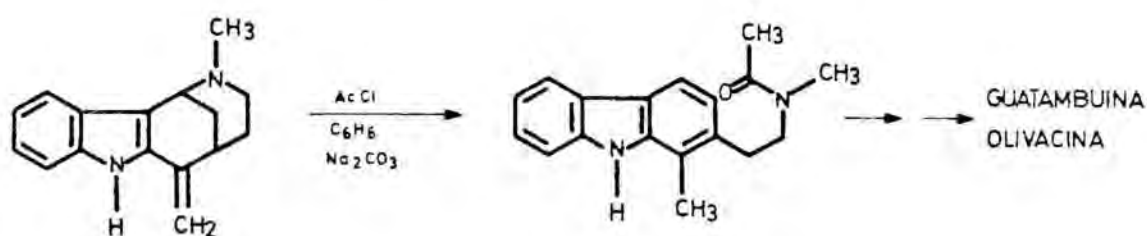


En todos estos casos, la fragmentación del enlace indol-C $\frac{1}{N}$ se produce cuando el átomo de nitrógeno del anillo de piperidina se halla cargado positivamente, ya sea en forma de sal amónica^{43,44} o bien por protonación⁴⁵⁻⁴⁷.

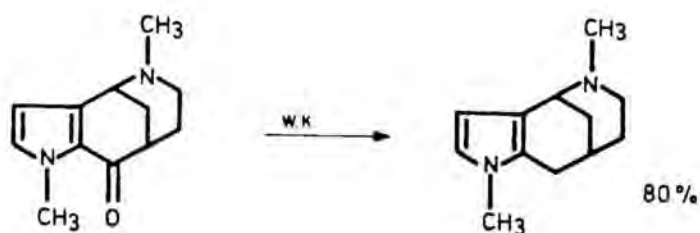
La ruptura del enlace indol-C $\frac{1}{N}$ en sistemas del tipo Strychnos se produce incluso con mayor facilidad, en medio ácido, cuando el nitrógeno piperidínico se halla acilado^{48,49}.



Alternativamente, cuando la piperidina se halla sustituida con un grupo alquilo sobre el átomo de nitrógeno, es decir se trata de una amina terciaria, la fragmentación puede producirse en condiciones suaves por tratamiento con un agente acilante^{43,47,49}.

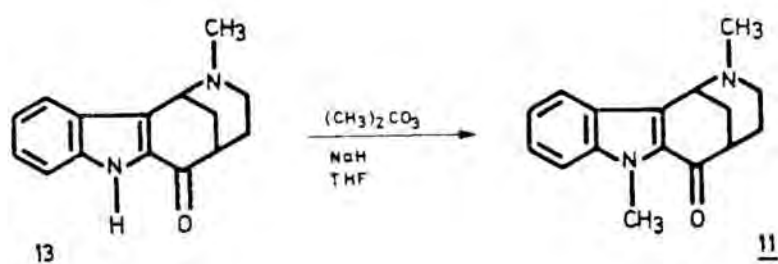


En estudios realizados con anterioridad en nuestro laboratorio en el contexto de la síntesis de heteromorfanos se había llevado a cabo, con buenos rendimientos, la reducción por el método de Wolff-Kishner del grupo carbonilo presente en el 1,5-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-4,8-metanopirrol[3,2-c]azocin-9-ona⁵⁰, análogo pirrólico de la desetildasicarpidona en el que el átomo de nitrógeno del pirrol se halla metilado.



Este precedente nos estimuló a ensayar la reducción de Wolff-Kishner a partir de un sistema de metanoazocino[4,3-*b*]indol tal como 11, en el que el átomo de nitrógeno indólico se hallara asimismo metilado, con objeto de verificar si la ionización del enlace N-H indólico en el medio alcalino de la reacción de Wolff-Kishner favorecía la fragmentación.

El compuesto 11 se preparó con buenos rendimientos por metilación de la 20-desetildasicarpidona* con carbonato de dimetilo e hidruro sódico en el seno de tetrahidrofurano⁵¹.



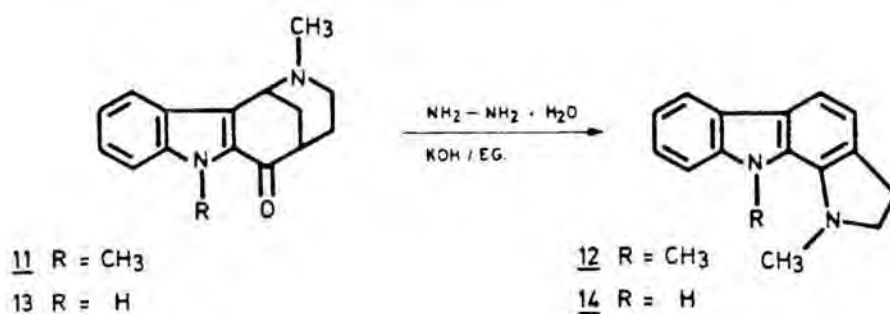
En el espectro infrarrojo de 11 se observa la ausencia de la banda característica del enlace N-H indólico, mientras que en el espectro de resonancia magnética nuclear de protón destaca un singulete a $\delta 4,05$ asignable a los protones del metilo unido al nitrógeno indólico.

Cuando el compuesto 11 se sometió a las condiciones de la reducción de Wolff-Kishner se obtuvo como único producto el 1,10-dimetil-2,3-dihidro-1H-pirrólo [2,3-*a*] carbazol (12), poniéndose con ello de manifiesto que, a diferencia de lo observado en la serie pirrólica⁵⁰, la alquilación del nitrógeno indólico no disminuía la tendencia de estos sistemas a la fragmentación.

Tal como podía esperarse, un tratamiento análogo

*Agradecemos a Dña. Ana Linares la donación de una muestra de 20-desetildasicarpidona con objeto de efectuar estas reacciones.

a partir de la propia desetilasicarpidona (13) condujo asimismo al correspondiente carbazol 14.



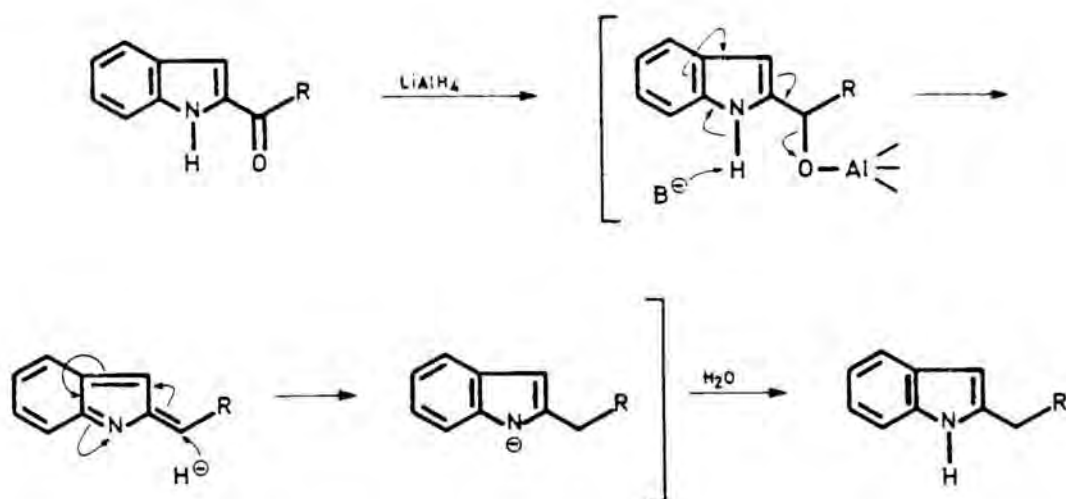
Los carbazoles 12 y 14 se identificaron por el análisis elemental de sus picratos y por sus datos de resonancia magnética nuclear de protón, en los que además de las señales correspondientes a los protones aromáticos, se observan los singuletes correspondientes a los grupos metilo y una señal compleja para los protones del anillo de pirrolina.

La obtención de los anteriores carbazoles en los intentos de reducir el carbonilo cetónico de los compuestos 10, 12 y 14 en condiciones de Wolff-Kishner puso de manifiesto que éste no era el método adecuado para llevar a cabo tal transformación en estructuras de 6-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol. Sin embargo, desde otro punto de vista, los resultados obtenidos en los tres ensayos permiten establecer un método alternativo para la preparación del sistema de pirrolo[2,3-a]carbazol, para el que se han descrito pocos ejemplos en la bibliografía⁵².

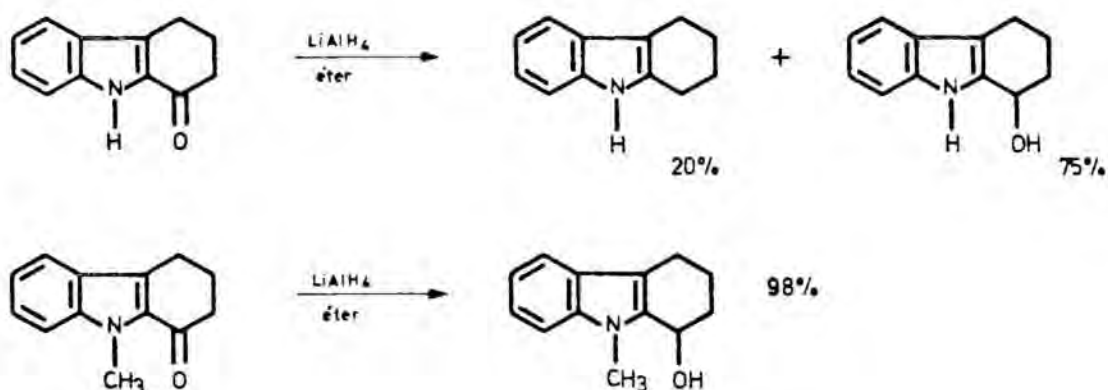
2.3. Reducción de la 20-desetil-4-desmetildasicarpidona con hidruro de aluminio y litio.

Puesto que el método de Wolff-Kishner resultó inadecuado para la conversión en metileno del carbonilo de la 20-desetil-4-desmetildasicarpidona, se planteó la necesidad de encontrar un procedimiento satisfactorio para dicha reducción.

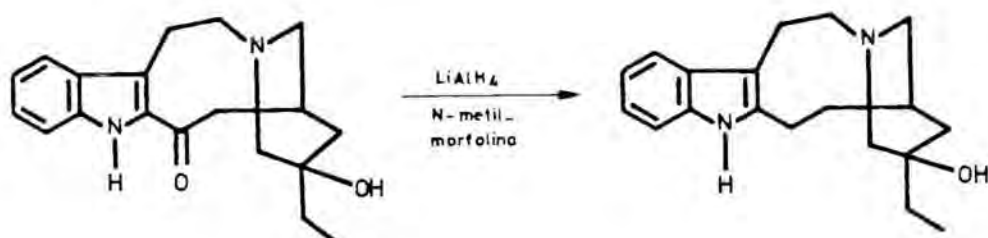
Cuando un carbonilo se halla directamente unido al núcleo aromático del indol, su reactividad se halla modificada presentando en algún caso un comportamiento especial que puede explicarse en base al fácil desplazamiento del heteroátomo X que experimentan los sistemas de tipo indol-C(=O)X. Así, los 2- y 3-acilindoles pueden reducirse a los correspondientes 2- o 3-alquilindoles por tratamiento con un exceso de hidruro de aluminio y litio en condiciones enérgicas⁴². El mecanismo postulado para dicha transformación implica la rápida reducción inicial del carbonilo a alcohol por ataque nucleófilo de un ión hidruro sobre el carbono carbonílico. A continuación, la ionización del enlace N-H indólico provocada por el hidruro de aluminio y litio favorece la ruptura del enlace indol-C(=O) para dar un sistema de 2-alquiliden-2H-indol que por ataque de un segundo ión hidruro conduce al compuesto de reducción total.



La importancia de la ionización del enlace N-H del indol en la reducción de 2-acilindoles a 2-alkilindoles se pone claramente de manifiesto por el hecho de que, en las mismas condiciones, los compuestos indólicos N-sustituídos conducen predominantemente al correspondiente 2-hidroximetilindol al quedar bloqueada la formación del anión indolilo⁵³.



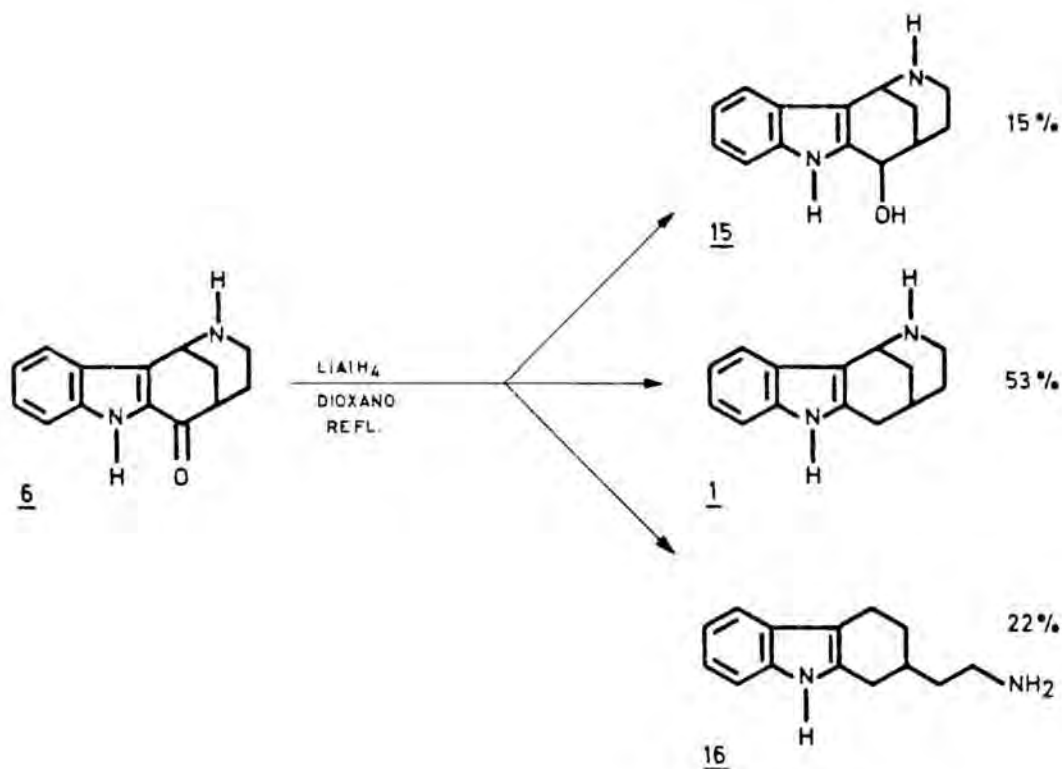
El uso de disolventes de punto de ebullición elevado, tales como el tetrahidrofurano, el dioxano o la N-metilmorfolina, junto con la utilización de un exceso de hidruro de aluminio y litio durante prolongados tiempos de reacción, favorecen la conversión del carbonilo 2-acilindólico a metileno. Dentro del campo de la química de los alcaloides indólicos existen diversos ejemplos de reducción de 2-acilindoles en las condiciones mencionadas^{26,54}.



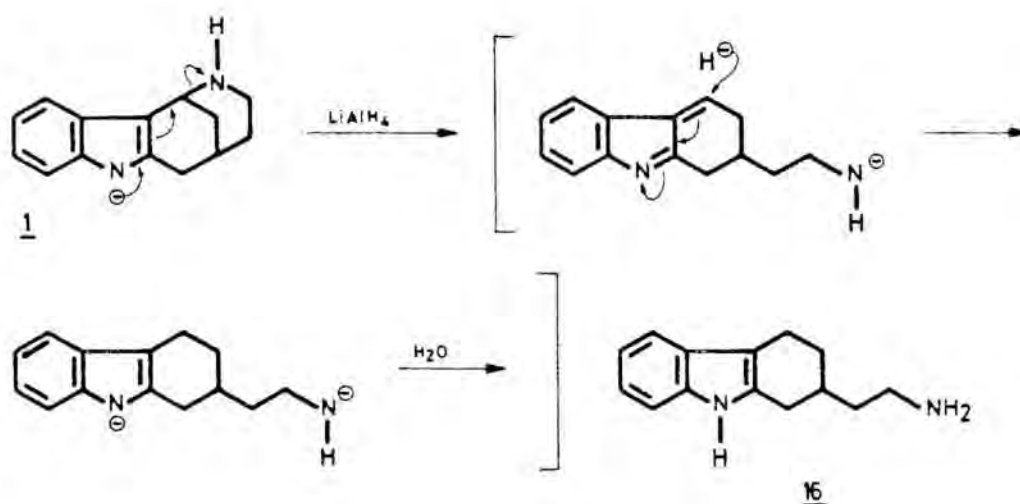


A la vista de los anteriores precedentes decidimos llevar a cabo la conversi3n de la 20-desetil-4-desmetildasycarpidona (6) en el correspondiente compuesto reducido 1 por tratamiento con un exceso de hidruro de aluminio y litio a la temperatura de reflujo del dioxano.

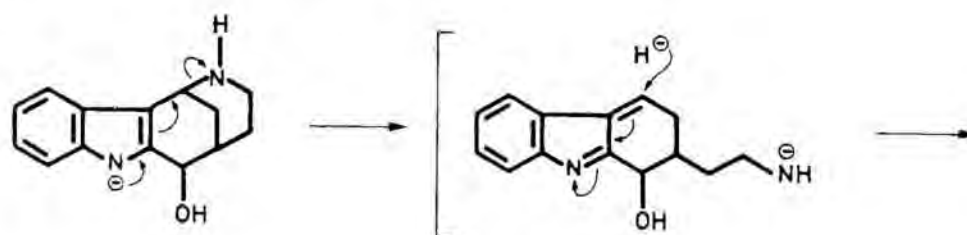
Al operar en estas condiciones se obtuvo el compuesto deseado 1 con un 53% de rendimiento. Como era de esperar, junto a la amina tetrac3clica 1, se obtuvo el correspondiente alcohol 6-hidroxil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol (15), formado por reducci3n parcial del grupo carbonilo de la cetona 6.

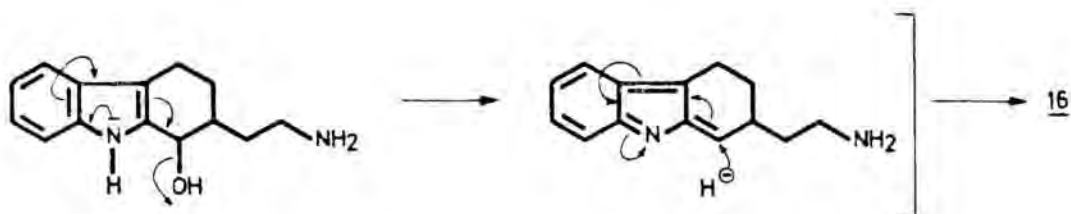


Otro subproducto que invariablemente se aisló de la anterior reacción fué el 2-(2-aminoetil)-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol (16), cuya formación puede explicarse considerando que en el medio de la reacción el enlace N-H del indol se halla ionizado, favoreciéndose de esta manera la ruptura del enlace indol-C \downarrow N en la amina tetracíclica 1 formada en el proceso. El sistema de 3-alkiliden-3H-indol resultante experimentaría el ataque de un nuevo ión hidruro para dar el tetrahydrocarbazol 16.

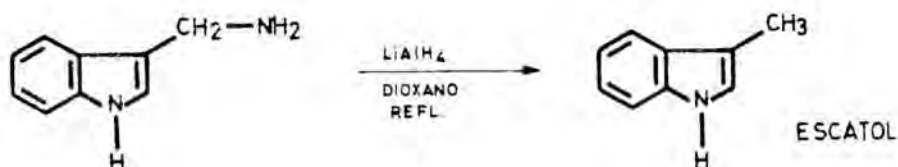


Alternativamente, y a la luz del resultado obtenido en la reacción del alcohol 15 con cianuro sódico (véase última página de este apartado), la formación del tetrahydrocarbazol 16 podría explicarse considerando la fragmentación del enlace indol-C \downarrow N en el alcohol 15 inicialmente formado en el proceso y el posterior desplazamiento del grupo hidroxilo en el 1-hidroxitetrahydrocarbazol resultante por el exceso de hidruro.





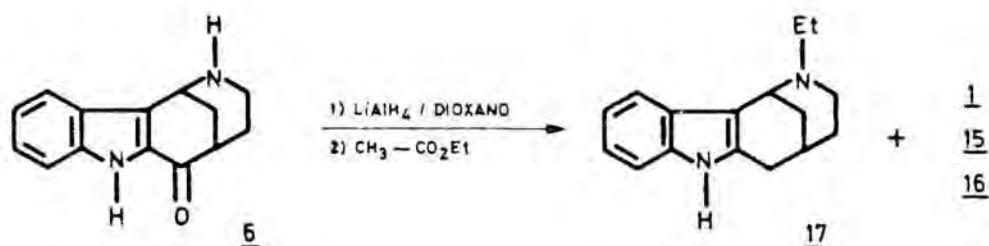
Se ha descrito una fragmentación similar en la obtención del escatol a partir del 3-aminometilindol por tratamiento con hidruro de aluminio y litio⁵⁵.



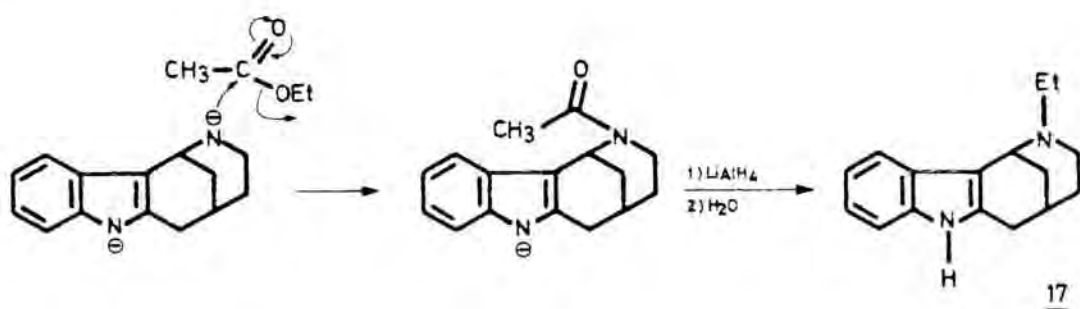
Este proceso pone una vez más de manifiesto la facilidad con que los sistemas de 2- o 3-aminometilindol experimentan la ruptura del enlace indol-C \dagger N.

La formación del alcohol 15 y de la amina tetracíclica 16 como subproductos en la anterior reacción resultó un problema insoluble ya que al prolongar el tiempo de reacción se incrementó la proporción del producto de fragmentación, mientras que al reducirlo aumentó la proporción del alcohol.

Por otro lado, cabe mencionar que, en uno de los ensayos, cuando finalizada la reacción se hidrolizó el exceso de hidruro de aluminio y litio adicionando lentamente acetato de etilo a la mezcla de reacción, tal como es habitual en las reducciones con este reactivo, junto con los tres compuestos mencionados anteriormente se obtuvo el 2-etil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol (17).



Su formación se interpretó considerando que en el medio básico de la reacción, la amina 1 se halla ionizada provocando la aminólisis del acetato de etilo. La acetamida así formada evolucionaría al *N*-etilderivado 17 por reducción con el exceso de hidruro de aluminio y litio presente en la mezcla de reacción.



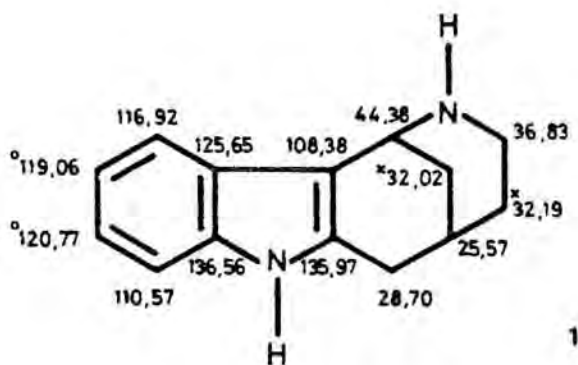
La obtención de este subproducto se evitó hidrolizando el exceso de hidruro de aluminio y litio con cantidades estequiométricas de agua.

Los compuestos 1, 15 y 16 se separaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice y se identificaron por sus datos espectroscópicos y el análisis elemental. En el espectro infrarrojo se observa en todos ellos la ausencia de la banda de carbonilo de 2-acilindol, presentando como únicas señales características bandas de absorción entre 3000 y 3500 cm^{-1} correspondientes a las vibraciones de tensión de los enlaces *N*-H indólico y de la amina, y del O-H en el caso del compuesto 15.

El producto de fragmentación 16 se aisló como un aceite viscoso que descomponía con facilidad en contacto con el aire. En su espectro de resonancia magnética nuclear de protón se observa la ausencia del triplete aparente

correspondiente al protón metínico sobre el átomo de carbono en cabeza de puente situado entre el indol y el nitrógeno piperidínico, característico de las estructuras tetracíclicas de 1,2,3,4,5,6—hexahidro—1,5—metanoazocino [4,3-b]indol.

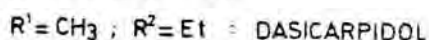
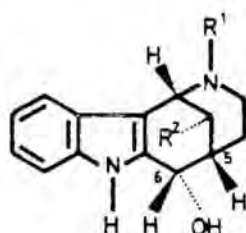
La amina tetracíclica deseada 1 se aisló como un sólido blanco espumoso, en cuyo espectro de resonancia magnética nuclear de protón puede observarse un triplete aparente a $\delta 4,4$ para el protón en cabeza de puente de la posición 1. Otras señales significativas del espectro son un doblete a $\delta 3,1$ para el protón pseudoaxial de la posición 6 así como un doblete a $\delta 2,6$ para el protón pseudoecuatorial de la misma posición. Los valores del desplazamiento químico encontrados para cada átomo de carbono del compuesto 1 en el espectro de resonancia magnética nuclear de carbono 13 se hallan asignados en la siguiente figura de 1.



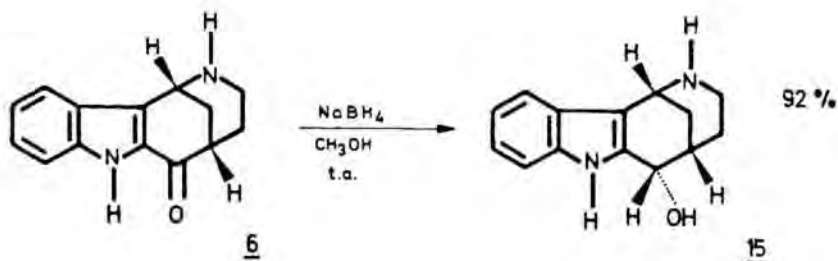
Los valores que se indican (*,*) pueden estar intercambiados.

En el espectro de resonancia magnética nuclear de protón del alcohol 15 destaca un triplete aparente a $\delta 4,1$ correspondiente al protón en cabeza de puente de la posición 1 y un doblete a $\delta 4,9$ debido al protón metínico de la posición 6, cuya constante de acoplamiento

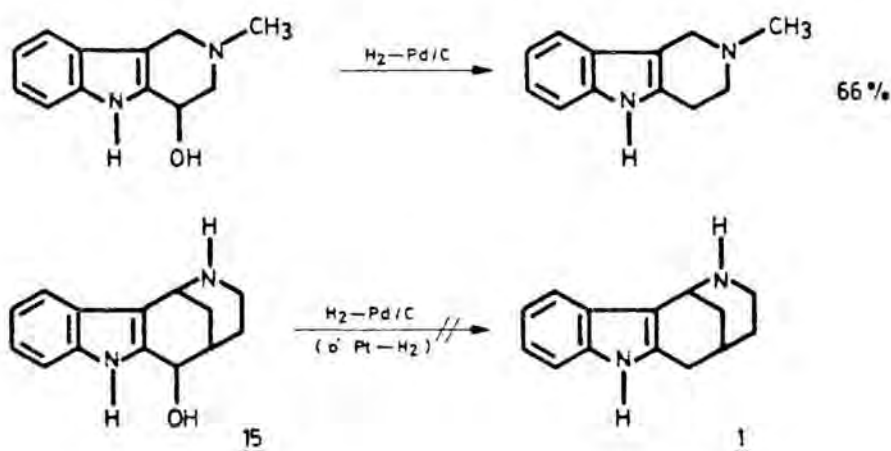
($J=6$ Hz) es la que corresponde a un ángulo diedro de 30° para los planos formados por los átomos $H-C^6-C^5-H$. De acuerdo con lo observado en el modelo Dreiding de 15 este ángulo permite asignar una disposición pseudoequatorial para el grupo hidroxilo de la posición 6, lo cual indica que el ataque del ión hidruro sobre el carbono carbonílico de 6 tiene lugar por la cara β , menos impedida de la molécula. Los datos descritos en la bibliografía acerca de la estereoquímica del grupo hidroxilo en posición 6 del dasicarpidol⁵⁶ concuerdan con los anteriormente comentados para el compuesto 15, confirmando la estereoquímica propuesta.



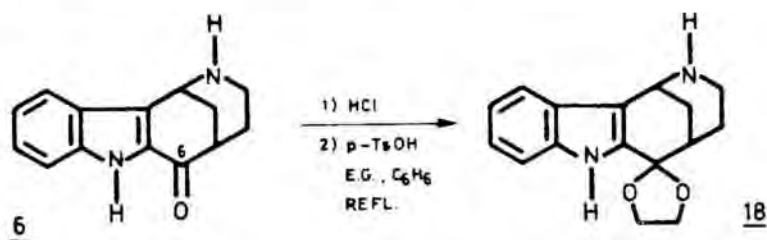
Por otro lado, el alcohol 15 se obtuvo con un 92% de rendimiento por reducción de la 20-desetil-4-desmetildasicarpidona (6) con borohidruro sódico en condiciones suaves. El compuesto obtenido por este procedimiento presentó las mismas propiedades físicas y espectroscópicas que el aislado como subproducto en la reducción de 6 por la acción del hidruro de aluminio y litio.



El elevado rendimiento con el que transcurre esta última transformación nos estimuló a ensayar una vía indirecta para la preparación de la amina tetracíclica 1, consistente en la reducción parcial de la 20-desetil-4-desmetildasicarpidona (6) al correspondiente alcohol 15 y la posterior hidrogenolisis del enlace C-O de este último. No obstante, a pesar de que existen diversos precedentes de hidrogenolisis de 2-hidroximetilindoles⁵⁷, resultaron infructuosos los diversos ensayos efectuados a partir del alcohol 15, ya sea utilizando paladio sobre carbón o bien óxido de platino como catalizador, recuperándose en todos los casos el alcohol 15 de partida inalterado.

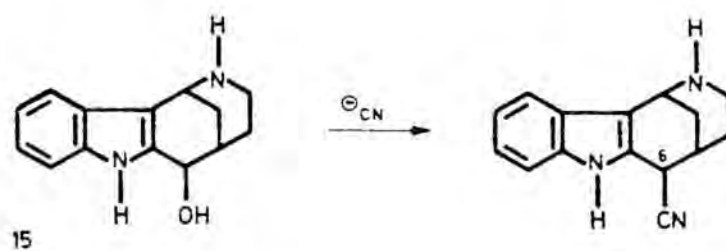


Tal como se pretendía, la reducción del grupo carbonilo presente en la 20-desetil-4-desmetildasicarpidona permitió obtener una estructura en la que el anillo aromático no se hallase desactivado frente al ataque de electrófilos. Sin embargo, pese a la ventaja que representó para nuestros propósitos, la anterior reducción del carbonilo a metileno eliminaba la funcionalización existente en el carbono 6 y por tanto dificultaba el posterior acceso a aquellos alcaloides pentacíclicos del tipo *Strychnos*, tales como la akuamicina, la fluorocurarina o la retulina que poseen un sustituyente formilo, metoxycarbonilo o hidroximetilo (un átomo de carbono funcionalizado) sobre la citada posición. Es por ello que se ensayó asimismo la protección del carbonilo de la 20-desetil-4-desmetildasicarpidona, mediante el método clásico de formación de etilenacetales, es decir, calefacción a reflujo del compuesto carbonílico en benceno en presencia de etilenglicol y ácido *p*-toluensulfónico como catalizador, procedimiento que ya se había utilizado con anterioridad para la protección de otras cetonas de tipo 2-acilindólico^{39,58}. Aunque los intentos de realizar esta transformación sobre el compuesto 6 en forma de base fracasaron tras numerosos ensayos, aún utilizando un exceso de ácido *p*-toluensulfónico, cuando la reacción se efectuó a partir del correspondiente hidrocloruro se obtuvo el etilendioxi derivado 18 deseado con rendimientos del orden del 70%. No obstante, el acetal 18 resultó extremadamente sensible a la hidrólisis, lo que supuso una grave limitación en cuanto a su empleo en posteriores etapas de síntesis.

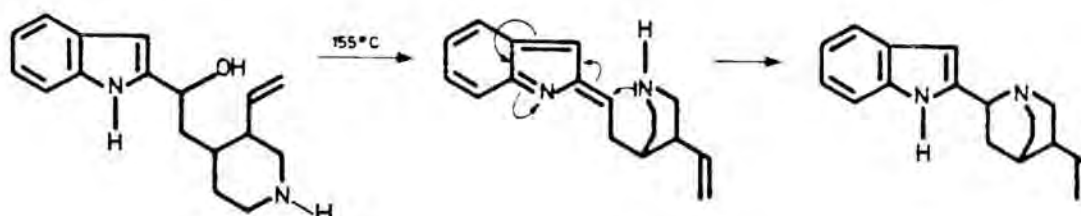


Las señales más significativas en el espectro de resonancia magnética nuclear de protón de 18 son un multiplete centrado a $\delta 4,1$ correspondiente a los protones del etilenacetal y un triplete aparente a $\delta 4,4$ para el protón metínico de la posición 1.

Por último, y con la misma finalidad de obtener estructuras en las que sobre la posición 6 existiese un átomo de carbono funcionalizado, se ensayó la sustitución del grupo hidroxilo presente en el compuesto 15 por un grupo ciano aprovechando el fácil desplazamiento que sufren los heteroátomos separados por un átomo de carbono de las posiciones 2 ó 3 del indol.

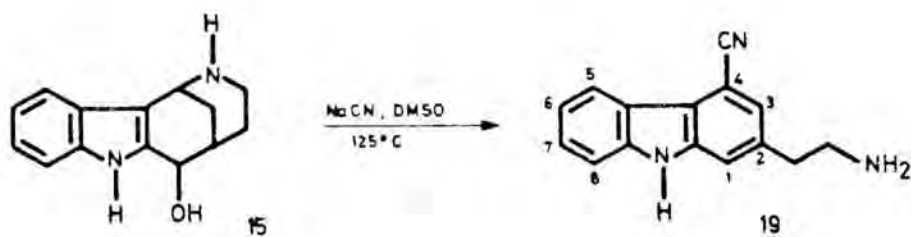


Este tipo de reacciones de desplazamiento nucleófilo de grupos hidroxilo contiguos al núcleo aromático indólico se había utilizado con anterioridad en el contexto de la síntesis y elucidación estructural de alcaloides indólicos tales como la cinchonamina⁵⁹.



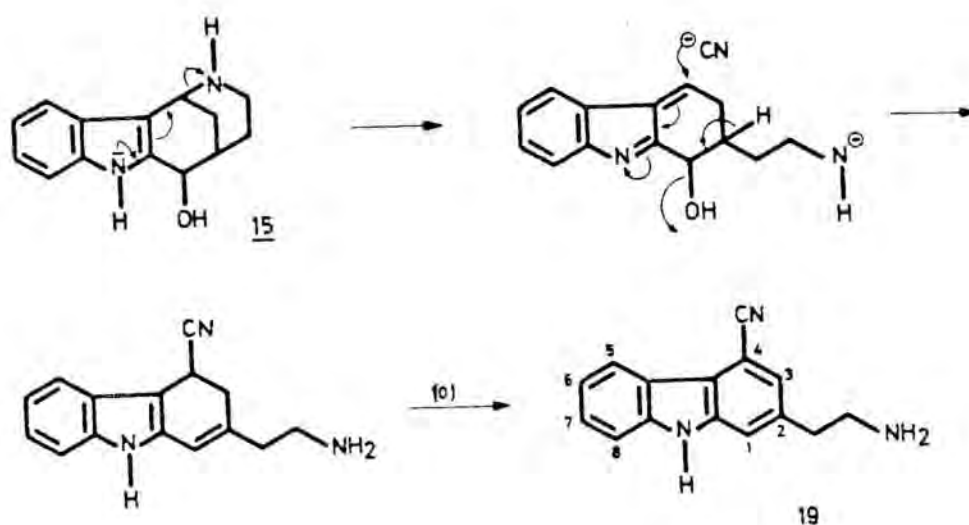
Sin embargo, cuando el alcohol 15 se calentó en presencia de cianuro sódico en el seno de dimetil sulfóxido

do, se aisló como único producto (40% de rendimiento) el 2-(2-aminoetil)carbazol-4-carbonitrilo (19) que se identificó por el análisis elemental de su picrato y datos espectroscópicos.



En el espectro infrarrojo del compuesto 19 se observa una fuerte absorción a 2200 cm^{-1} , indicando la presencia de un grupo ciano. El espectro de resonancia magnética nuclear de protón muestra una única señal, en forma de multiplete, en la zona alifática del espectro, debida a los protones metilénicos de la cadena de aminoetil. En la zona aromática del espectro destacan, como señales más significativas, dos dobletes, a $\delta 7,3$ y $7,6$, cuya constante de acoplamiento ($J=1,5\text{ Hz}$) pone de manifiesto la existencia de dos protones en disposición relativa meta que no acoplan con ninguno vecino. Dichas señales sólo pueden asignarse a los protones de las posiciones 3 y 1, respectivamente. Por otro lado, el hecho de que el protón de la posición 5 aparezca a $\delta 8,45$, es decir, fuertemente desapantallado con respecto al desplazamiento químico del mismo protón en el carbazol ($\delta=8,05$)⁴⁰, confirma que el grupo ciano se halla sobre la posición 4 del anillo.

La formación del carbazol 19 se interpreta considerando la ruptura inicial del enlace indol- $\text{C}\frac{1}{2}\text{N}$, proceso repetidamente observado a lo largo del presente trabajo, y el posterior ataque de un ión cianuro sobre el 3-alquilindol-3H-indol formado, seguido de aromatización.

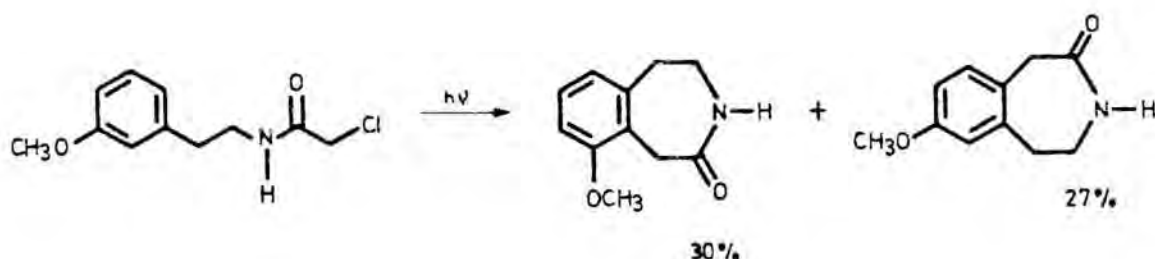


Este resultado pone de manifiesto que la ruptura de un enlace 3-indol- $C\text{---}X$ (X =heteroátomo) se produce con mayor facilidad que la de uno del tipo 2-indol- $C\text{---}X$, incluso cuando en el segundo caso X es un grupo hidroxilo, mejor grupo saliente que un grupo amino. Ello se debe probablemente a que la formación de un 3-alkiliden-3H-indol ocurre con mayor facilidad que la de un 2-alkiliden-2H-indol, ya que en el primer caso no se perturba el sistema de 6 electrones π del benceno.

3. CICLACION DE CLOROACETAMIDAS: APLICACION A LA SINTESIS DE ALCALOIDES INDOLICOS

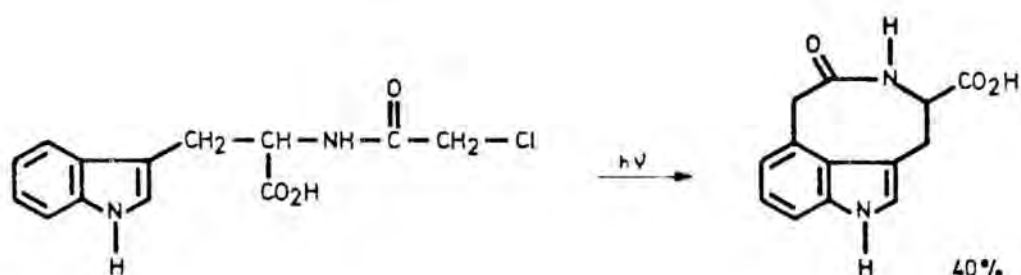
3.1. Fotociclación de cloroacetamidas sobre el indol. Introducción.

El comportamiento fotoquímico de las cloroacetamidas, así como su aplicación en Síntesis Orgánica, ha recibido especial atención durante los últimos 20 años, habiéndose realizado numerosos estudios acerca de la fotociclación de *N*-cloroacetil derivados de arilalquilaminas en las que el anillo aromático se halla activado^{60,61}. Desde el punto de vista de las aplicaciones sintéticas de estas reacciones, los mejores resultados se obtienen en las alquilaciones intramoleculares sobre anillos aromáticos conducentes a lactamas de tamaño medio.

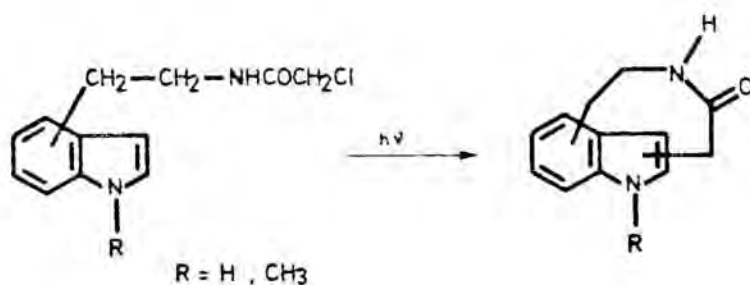


Aunque se han descrito ejemplos de reacciones intermoleculares entre derivados del ácido cloroacético y compuestos aromáticos^{62,63}, la utilidad sintética de las mismas es muy limitada debido a la baja situselectividad del método.

El primer ejemplo publicado en la literatura química acerca de la fotociclación de una cloroacetamida sobre el núcleo aromático del indol fué descrito en 1966 por Witkop y col.⁶⁴, quienes encontraron que la fotólisis de la cloroacetamida del triptófano proporcionaba una lactama de ocho miembros por ciclación sobre la posición 4 del indol.



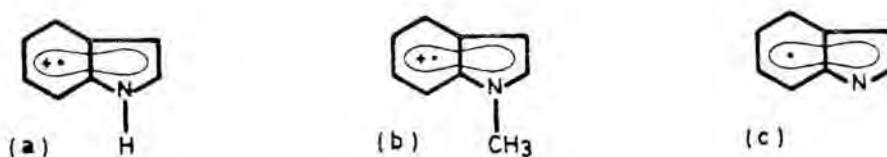
Con objeto de estudiar la reactividad de cada una de las posiciones del indol frente a la fotociclación de cloroacetamidas, O.Yonemitsu y S. Naruto⁶⁵ prepararon los N-cloroacetil-derivados de las siete posibles indolil-etilaminas isómeras. Su irradiación en etanol acuoso condujo a los correspondientes azepinoindoles y azocinoindoles por ciclación sobre las posiciones "orto" y "peri" (3→4 y 1→7), respectivamente.



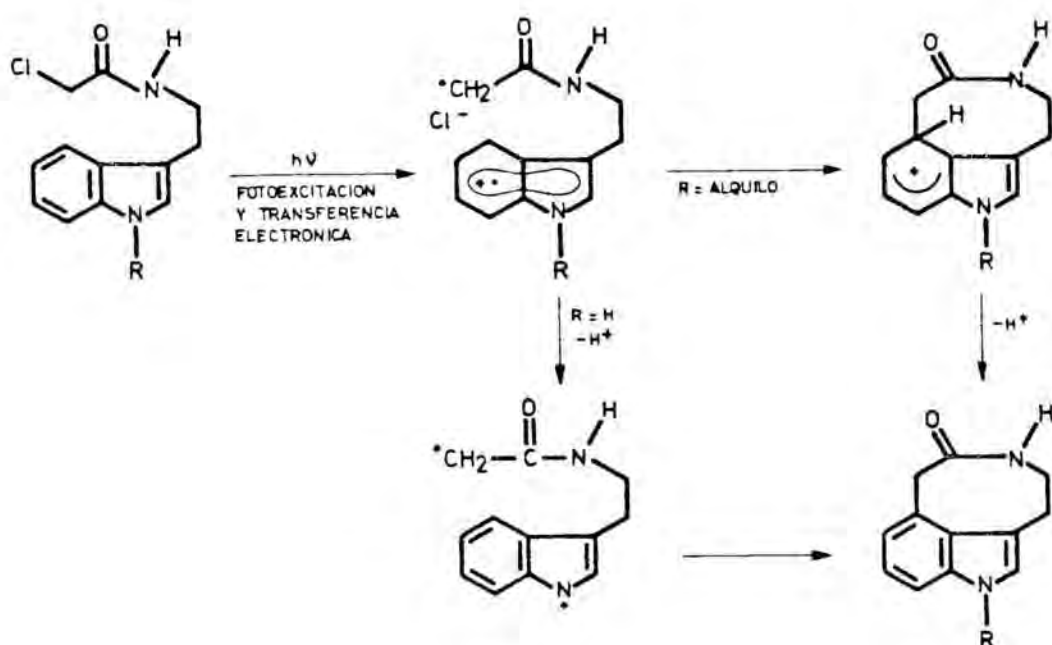
Los resultados obtenidos permitieron establecer un orden de reactividad relativa para cada una de las siete posiciones del anillo indólico. La posición 3 resultó ser la de mayor susceptibilidad frente a la fotociclación, seguida de las posiciones 4 y 6 que presentaron una reactividad similar. Las posiciones 2, 7 y 5 fueron poco eficaces frente a este tipo de reacción, mientras que no se detectó ningún producto de fotociclación sobre la posición 1.

A fin de identificar cuál era el intermedio de la reacción y esclarecer el mecanismo de la fotociclación, los mismos autores calcularon teóricamente la densidad

electrónica del catión radical del indol (a), del N-metilindol (b) y del radical neutro desprotonado (c), observándose que la reactividad experimental que presentaban los indoles 1-sustituidos se correlacionaba aceptablemente con los cálculos teóricos realizados para el catión radical del N-metilindol (b), mientras que cuando la posición 1 se encontraba libre, el orden de reactividad encontrado experimentalmente concordaba mejor con los cálculos realizados para el radical indolilo neutro (c) que con el catión radical del indol (a).



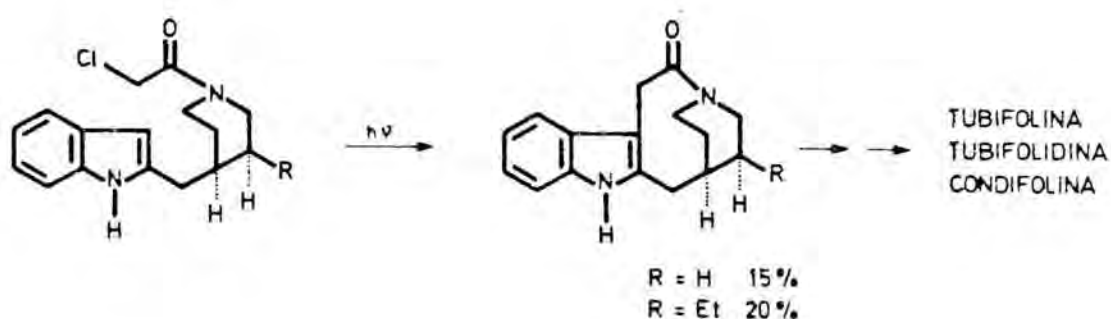
De acuerdo con lo anterior, el mecanismo propuesto para la fotociclación de cloroacetamidas sobre el indol puede describirse como sigue. En primer lugar se produce la fotoexcitación del cromóforo del indol con transferencia electrónica intramolecular al cloroacetilo deficiente de electrones y formación de un catión birradical intermedio. Cuando el indol se halla N-alquilado, el radical metileno acopla con el catión radical indolilo que, tras aromatización por pérdida de un protón conduce al producto de ciclación. Cuando el nitrógeno indólico no se halla sustituido, como etapa previa a la de ciclación tiene lugar la pérdida del protón N-H, produciéndose el acoplamiento entre el radical indolilo neutro así formado y el radical metileno.



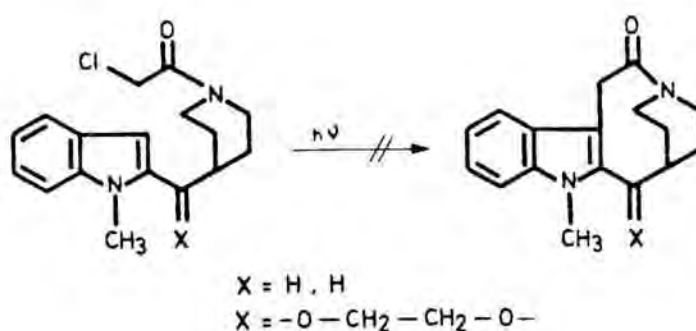
Pese a que se ha demostrado que la naturaleza del disolvente posee gran influencia en el curso de la fotociclación de cloroacetamidas derivadas de fenilalquilaminas, no existe ningún estudio concluyente acerca del efecto de aquél en ciclaciones similares sobre el indol. Sin embargo, se ha comprobado que el uso de disolventes polares favorece la reacción de fotociclación, especialmente las mezclas acuosas de metanol, etanol o acetonitrilo.

La mayor parte de estudios realizados acerca de la fotociclación de cloroacetamidas sobre el indol se encuentran dentro del campo de la síntesis de alcaloides indólicos. Tal como se ha comentado en la introducción de esta Memoria, en la estructura de gran parte de ellos existe un puente de dos átomos de carbono, derivados biogenéticamente del triptófano, entre el nitrógeno de una piperidina y la posición 3 del indol. Ya que ésta es la posición más reactiva en la fotociclación de cloroacetamidas, resulta evidente que dicho método representa un procedimiento adecuado para la introducción de los dos átomos de carbono triptamínicos en la síntesis de alcaloides indólicos.

De este modo, V. Sniekus ^{21,66} ha preparado el sistema tetracíclico de la estemadenina, precursor de los alcaloides indólicos pentacíclicos del tipo Strychnos tubifolina, condifolina y tubifolidina, mediante el cierre del anillo central C en las etapas finales de la síntesis por fotociclación sobre la posición 3 del indol de cloroacetamidas derivadas de 4-(2-indolilmetil)piperidinas.

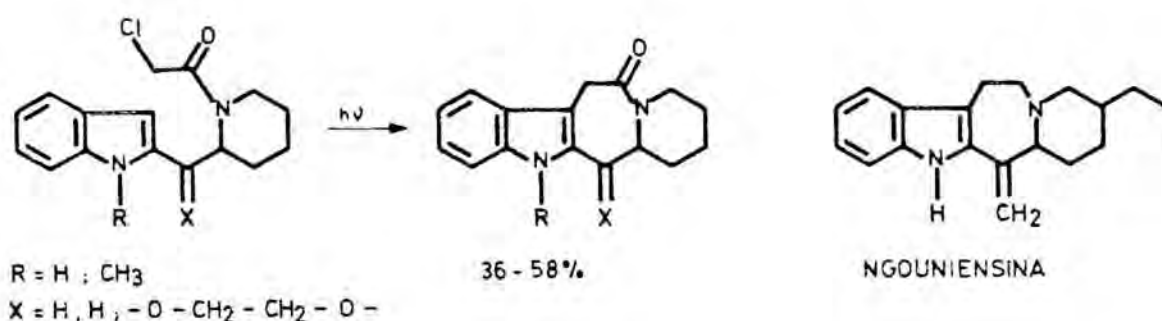


Pese al resultado satisfactorio obtenido en la formación de la anterior lactama de nueve miembros por fotociclación sobre la posición 3 libre del indol, en trabajos posteriores R.J. Sundberg ³⁹ describió que los intentos de realizar dicha transformación sobre cloroacetamidas relacionadas, en las que el nitrógeno indólico se hallaba metilado, resultaron infructuosos en los diferentes casos ensayados.

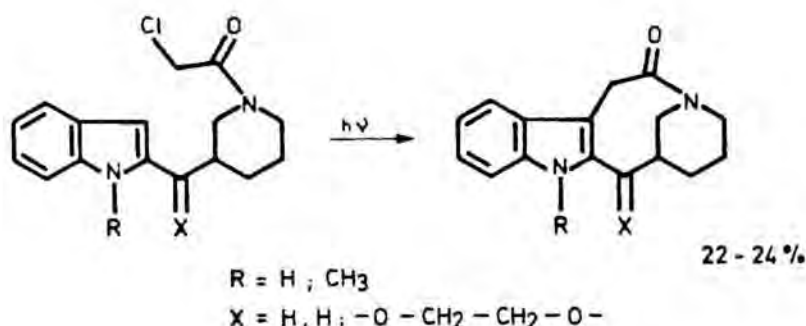


La fotociclación de una cloroacetamida sobre la posición 3 del indol, con formación de una lactama

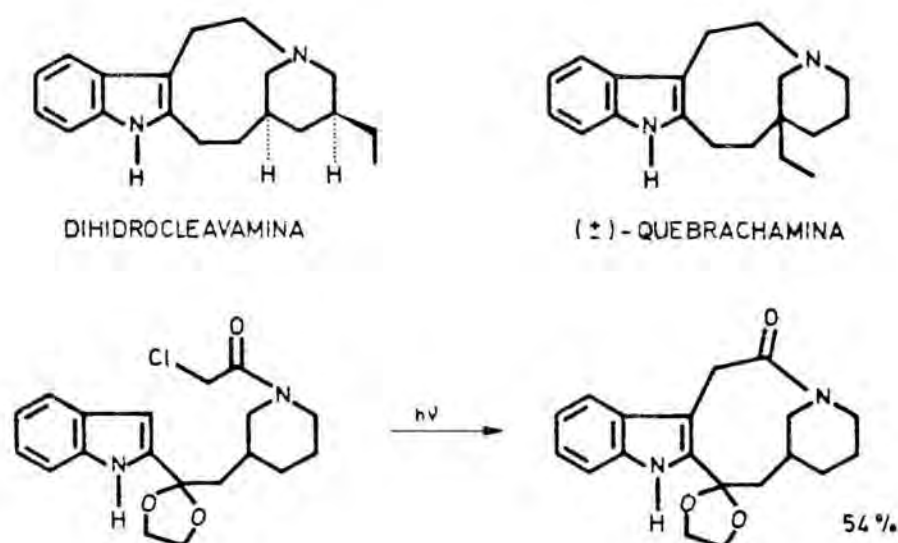
de tamaño medio, se ha utilizado en la preparación de otras estructuras relacionadas con alcaloides indólicos. Así, la irradiación fotoquímica de los *N*-cloroacetilderivados de una serie de 2-(2-indolilmetil)piperidinas diversamente sustituidas³⁹ condujo con rendimientos aceptables a las correspondientes lactamas de siete miembros, las cuales poseen el esqueleto tetracíclico del alcaloide indólico ngouniensina. Cabe comentar que en la literatura química existen pocos precedentes⁶⁷ para la preparación de la estructura tetracíclica comentada, siendo el método fotoquímico el que mejores resultados ha aportado.



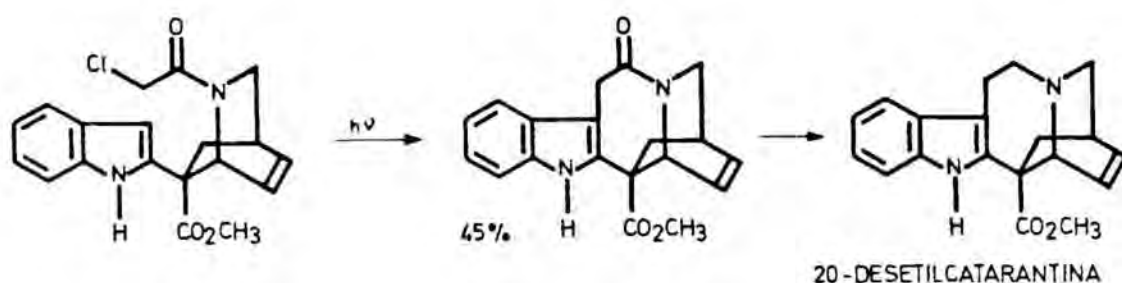
Independientemente del estudio de fotociclación de cloroacetamidas en la síntesis de alcaloides indólicos, R.J. Sundberg³⁹ preparó los *N*-cloroacetilderivados de una serie de 3-(2-indolilmetil)piperidinas, cuya irradiación en el seno de metanol condujo a lactamas de ocho miembros por fotociclación sobre la posición 3 del indol no sustituida.



Para la preparación del esqueleto básico de los alcaloides indólicos quebrachamina y dihidrocleavamina se utilizó asimismo la fotociclación de la cloroacetamida derivada de una 3-(2-indoliletíl)piperidina adecuada en la etapa clave de la síntesis^{39,58,68}. Pese a que el tamaño de la lactama formada es de nueve miembros, difícil de conseguir por otros métodos, el rendimiento obtenido en la fotociclación fué elevado, dentro de los márgenes generales que se obtienen en este tipo de reacciones.

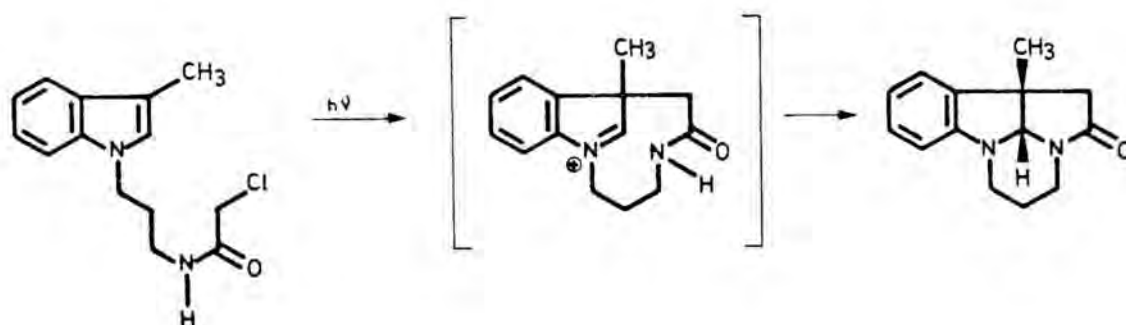


Asimismo, la síntesis de la 20-desetilcatarantina, alcaloide indólico del tipo Iboga, se realizó utilizando la fotociclación estudiada en una de las etapas finales de su preparación⁶⁹.

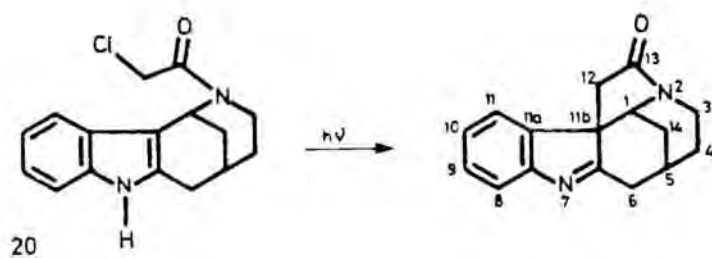


En resumen, la fotociclación de cloroacetamidas sobre el indol se ha utilizado para la introducción de los dos átomos de carbono triptamínicos en estructuras relacionadas con diversos alcaloides indólicos. En todos los casos la posición sobre la que ha tenido lugar la ciclación es la posición 3 libre del indol a partir de indoles 2-sustituídos. El tamaño del anillo formado varía entre siete y nueve miembros y aunque, en general, los rendimientos son inferiores al 50%, cabe mencionar que para la formación de anillos de tamaño medio por ciclación directa sobre el indol, la fotociclación de cloroacetamidas supera otros métodos tales como la reacción de Friedel-Crafts^{69b}.

También existe algún precedente en el que se describe la fotociclación sobre la posición 3 de un indol 3-sustituído, tal como en el caso de la cloroacetamida que se representa en la figura. La formación de un análogo tetracíclico del alcaloide fisostigmina⁷⁰, tiene lugar a través de la fotociclación inicial de la cloroacetamida sobre la posición 3, sustituida, del indol para dar una lactama de nueve miembros. La sal de indoleninio originada, evoluciona posteriormente hacia el compuesto final por ataque nucleófilo del nitrógeno de la amida. Junto al producto mencionado, también se aislaron de la mezcla de reacción las lactamas derivadas de la fotociclación sobre las posiciones 2 y 6 del indol.



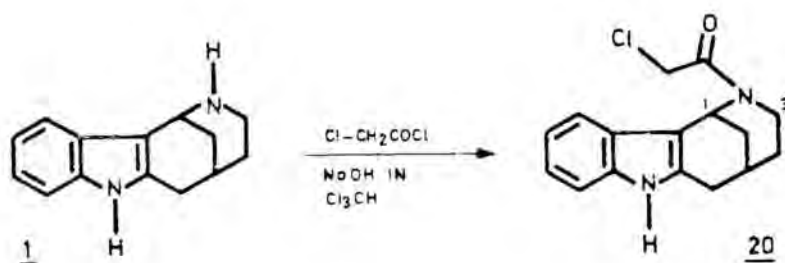
En conexión con todo lo expuesto, nos planteamos la posibilidad de utilizar la fotociclación de una cloroacetamida adecuada como etapa clave para la síntesis del esqueleto fundamental de los alcaloides pentacíclicos del tipo Strychnos. El proceso implicaría el cierre del anillo E de cinco miembros presente en estos alcaloides por formación del enlace entre las posiciones 11b y 12.



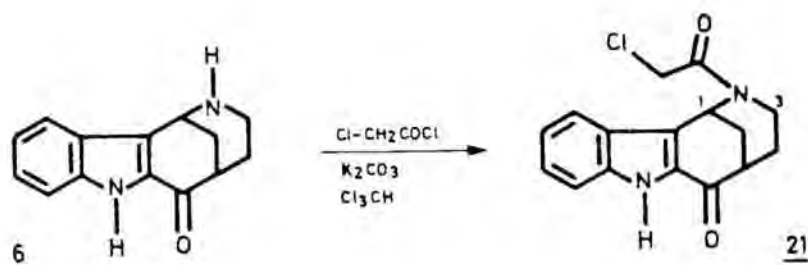
Es de destacar que no se conocen precedentes de fotociclaciones de este tipo sobre la posición 3 de un indol 2,3-disustituido, por lo que el proceso podría representar una nueva y general vía de entrada para la síntesis de alcaloides pentacíclicos del tipo Strychnos.

3.2. Formación de cloroacetamidas.

La cloroacetamida 20, requerida para ensayar la reacción de fotociclación, se preparó por acilación de Schotten-Baumann de la amina tetracíclica 1, por la acción del cloruro de cloroacetilo en presencia de una disolución acuosa de hidróxido sódico.



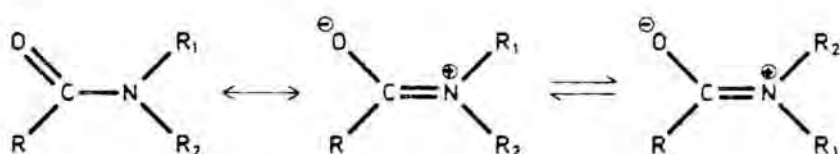
Tal como se comentará en el apartado 3.3.1 del presente capítulo, se consideró también de interés la preparación de la cloroacetamida 21 correspondiente a la cetona tetracíclica 6. La acilación de la amina 6 se efectuó con excelentes rendimientos por adición del cloruro de cloroacetilo sobre una disolución clorofórmica de la amina conteniendo carbonato potásico anhidro.



En el espectro de resonancia magnética nuclear de protón (200 MHz) de ambas cloroacetamidas, 20 y 21, se observa el desdoblamiento de las señales correspondientes

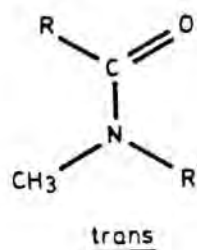
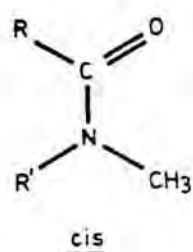
a los protones de las posiciones 1 y 3, así como la aparición de dos grupos de señales atribuibles al sistema AB formado por los protones metilénicos diastereotópicos situados entre el átomo de cloro y el carbonilo de la amida.

El desdoblamiento en el espectro de resonancia magnética nuclear de las señales correspondientes a los protones de los átomos de carbono contiguos al nitrógeno de una amida es un fenómeno bien conocido⁷¹, que se atribuye a la existencia de dos isómeros rotacionales originados por el carácter parcial de doble enlace que posee el enlace C-N de las amidas a consecuencia de la apreciable contribución de la forma resonante dipolar de las mismas.

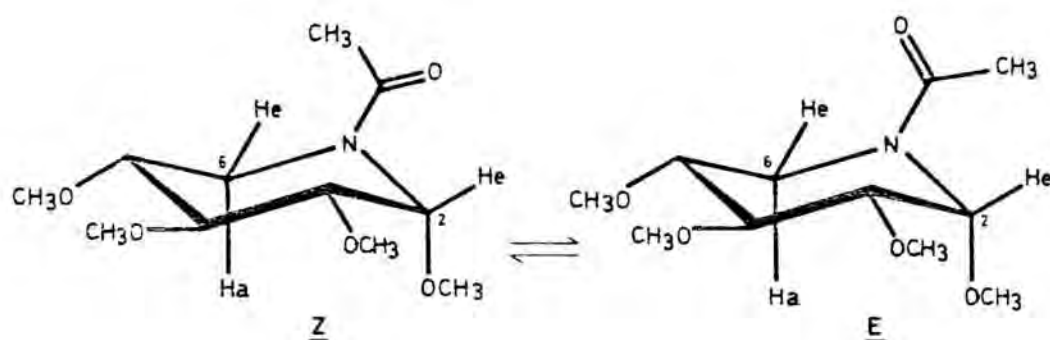


A temperatura ambiente, en la mayoría de amidas N,N-disustituidas, la barrera de rotación alrededor del enlace C-N impide la rápida interconversión de los isómeros rotacionales, o rotámeros, traduciendo este hecho en que el entorno magnético para un determinado protón situado sobre un átomo de carbono contiguo al nitrógeno es distinto según que el oxígeno carbonílico se halle en posición relativa cis o trans con respecto al mismo.

Así, en el espectro de resonancia magnética nuclear de N,N-dimetilamidas, la señal correspondiente al grupo metilo que se encuentra en posición relativa cis con respecto al oxígeno carbonílico aparece a campos más altos que la del que se encuentra en posición relativa trans⁷².



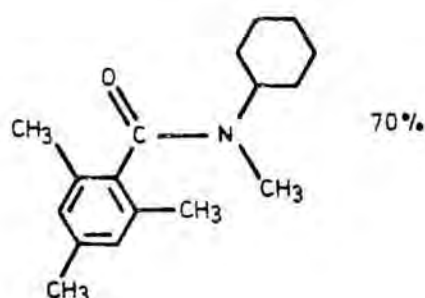
Sin embargo, en amidas en las que los protones unidos a los átomos de carbono contiguos al nitrógeno no poseen libre giro, tal es el caso de las N-acilpiperidinas, existe una diferencia de comportamiento en resonancia magnética nuclear entre los protones situados en disposición axial con respecto a los que se hallan orientados ecuatorialmente⁷³.



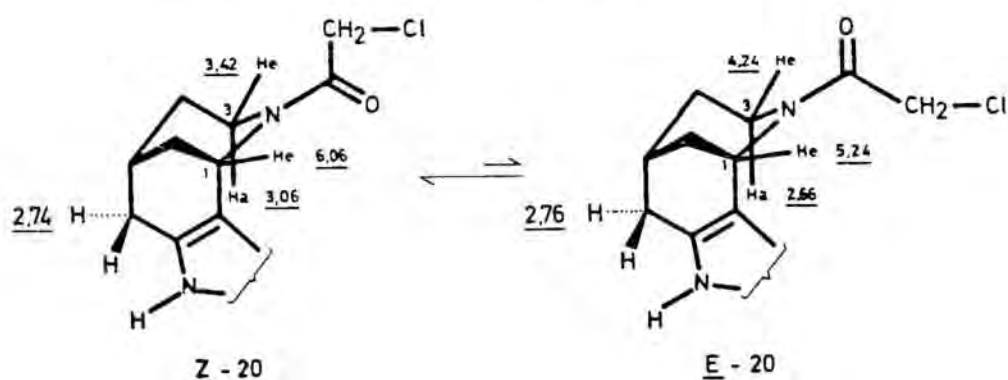
Así, si consideramos los dos posibles rotámeros Z y E de la acilpiperidina que se representa en la figura⁷⁴, los protones ecuatoriales situados en las posiciones α del anillo aparecen más desapantallados cuando el oxígeno carbonílico se halla en posición relativa cis con respecto al mismo, debido al efecto de anisotropía magnética ejercida sobre dichos protones que se hallan rígidamente situados en el mismo plano de la amida. En consecuencia, H^{6eq} se encuentra más desapantallado en el rotámero E que en el rotámero Z, mientras que para H^{2eq} la situación es la inversa. Sin embargo, el protón axial H^{6ax} , el

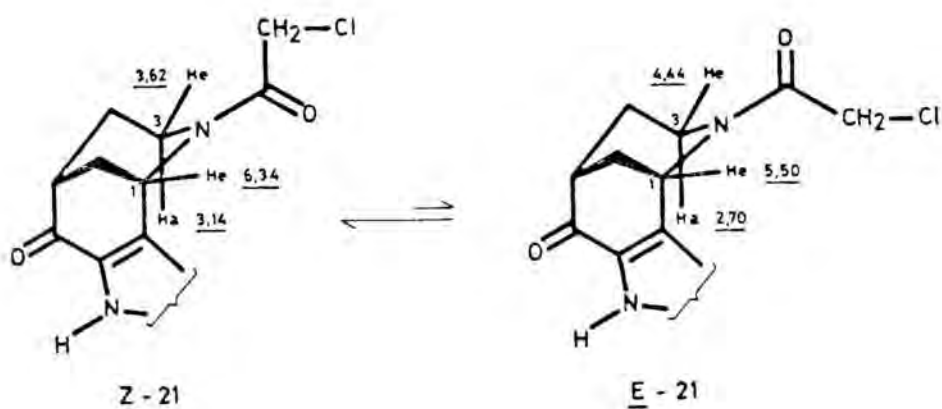
cual se encuentra fuera del plano de la amida, aparece más desapantallado en el rotámero Z que en el E, es decir, los protones axiales aparecen a campos más bajos cuando el oxígeno carbonílico de la amida se halla en posición relativa trans, tal como sucedía con los protones situados sobre los metilos de rotación libre.

Por otro lado, se ha comprobado que cuando los sustituyentes sobre el nitrógeno de la amida son distintos entre sí, y no se trata de una formamida, el oxígeno carbonílico se sitúa preferentemente en posición cis con respecto al más voluminoso de los sustituyentes presentes sobre el nitrógeno⁷⁵, tal como se pone de manifiesto en el ejemplo que se representa en la figura, para el que se indica el rotámero mayoritario⁷¹.



En base a los anteriores datos fué posible la asignación de los protones correspondientes a las posiciones 1 y 3 en el espectro de resonancia magnética nuclear de protón de la cloroacetamidas 20 y 21.





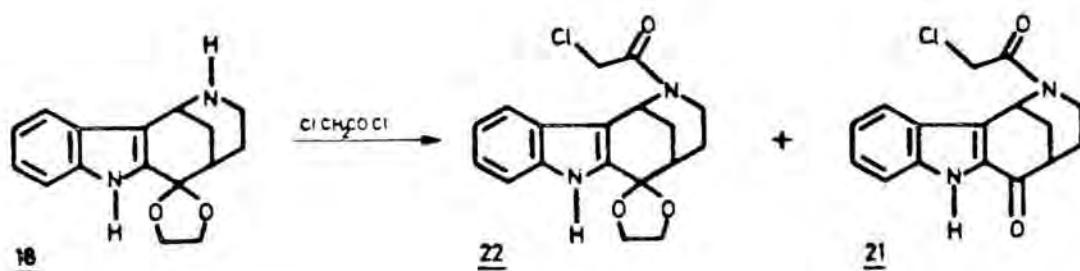
Los valores encontrados experimentalmente son los que se indican en las anteriores figuras de las cloroacetamidas 20 y 21. Como puede observarse, los protones ecuatoriales de las posiciones 1 y 3 aparecen más desapantallados en el rotámero en el que guardan una relación cis con respecto al oxígeno carbonílico, mientras que en la misma situación el correspondiente protón axial de la posición 3 resuena a campos más altos. También es de destacar que la diferencia de desplazamiento químico para las dos señales asignables a un mismo protón, originadas por la existencia de dos rotámeros, es menor para los protones axiales (0,4 ppm) que para los ecuatoriales (0,8 ppm) debido a que el efecto de anisotropía magnética del carbonilo sobre estos últimos es superior al encontrarse en su mismo plano. En la cloroacetamida 20 pueden observarse también dos señales para el doblete correspondiente al protón pseudoecuatorial de la posición 6. En este caso, la pequeña diferencia de desplazamiento químico entre ambas señales (δ 2,74 y 2,76) es fácilmente comprensible dado que el citado protón se halla alejado de la función amida.

En el espectro de resonancia magnética nuclear de protón de ambas cloroacetamidas, 20 y 21, también puede observarse que los dos dobletes asignables a los dos protones diastereotópicos del metileno situado entre

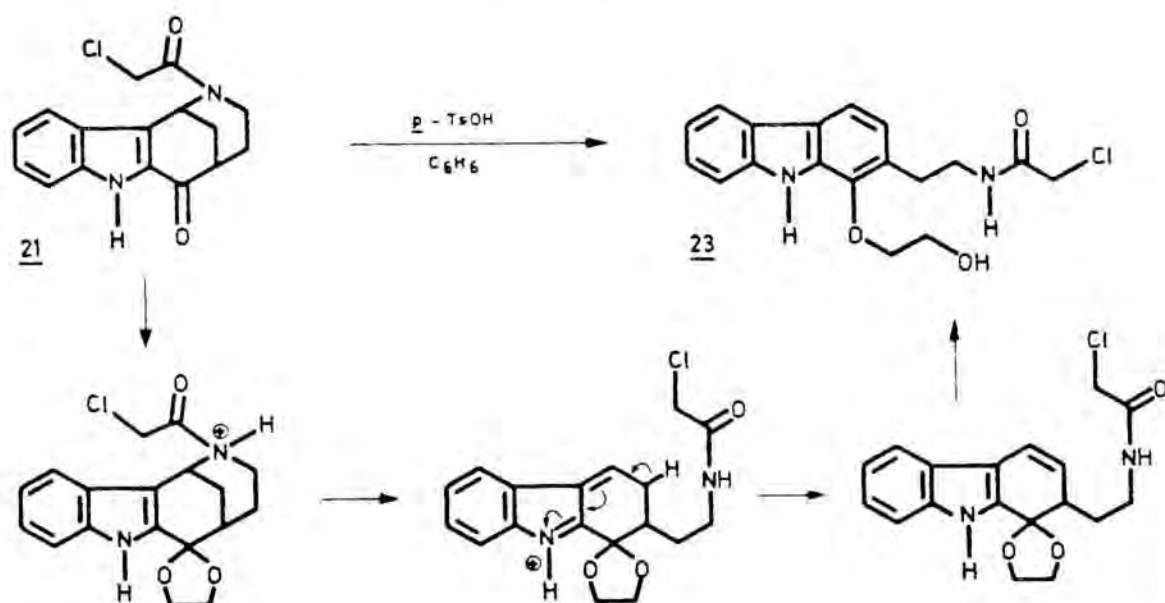
el átomo de cloro y el carbonilo de amida poseen diferentes valores de desplazamiento químico para cada isómero rotacional, apareciendo a campos más bajos en el rotámero E, apreciándose en este caso una mayor diferencia de desplazamiento químico para los dos dobletes del sistema AB que en el rotámero Z.

Por otro lado, y como cabía esperar, se observa una diferente proporción relativa de ambos rotámeros, siendo Z el mayoritario de acuerdo con lo que se ha comentado anteriormente acerca de que el oxígeno carbonílico tiende a situarse en posición relativa cis con respecto al más voluminoso de los sustituyentes sobre el átomo de nitrógeno. Por ello, la integración de la señal del espectro de resonancia magnética nuclear correspondiente al rotámero minoritario E es, para cada protón, inferior a la de la señal del mismo protón asignable al rotámero Z. La posición en el espectro de los tripletes aparentes debidos al protón situado sobre el átomo de carbono 1 en ambos rotámeros, en una zona en la que no existe interferencia con otras señales, permite realizar un cálculo aproximado de la proporción relativa de los rotámeros en las condiciones de registro del espectro. En el caso de la cloroacetamida 20, el rotámero Z se halla presente aproximadamente en un 78%, mientras que en la cloroacetamida 21 la proporción relativa del mismo rotámero es del 93%.

Además de las dos cloroacetamidas anteriores 20 y 21, nos propusimos obtener la correspondiente al etilenacetal 18, cuya preparación se describió en el capítulo 2 de la presente Memoria. Cuando el compuesto 18 se sometió a las condiciones de cloroacetilación utilizadas en el caso de 1 ó 6, se obtuvieron mezclas de la cloroacetamida esperada 22 junto con el producto resultante de la hidrólisis del acetal, la cloroacetamida 21. La fácil hidrólisis del etilenacetal 18 ya se había observado en los ensayos de preparación del mismo.

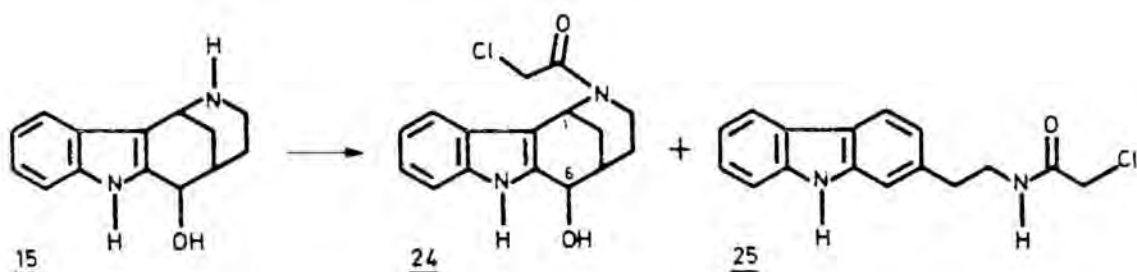


Cuando la secuencia de reacciones se invirtió, es decir, se intentó realizar la protección del carbonilo cetónico presente en la cloroacetamida **21** empleando las condiciones habituales de formación de etilen acetales, se obtuvo el carbazol **23**. Este resultado pone nuevamente de manifiesto la tendencia a la fragmentación que en medio ácido muestran los sistemas de hexahidro-1,5-metanoa-zocino[4,3-*b*]indol, en especial cuando el anillo de piperidina se halla acilado^{48,49} (para una discusión más detallada, véase el apartado 2.2 de la presente Memoria).



En el espectro de resonancia magnética nuclear de protón del carbazol 23 se observan dos multipletes centrados a $\delta 3,0$ y $3,5$ para los protones de los dos grupos metileno de la cadena carbonada situada entre el carbazol y el nitrógeno de amida, un singulete a $\delta 3,9$ para el metileno situado entre el átomo de cloro y el carbono carbonílico, y un multiplete centrado a $\delta 4,0$ para los metilenos del grupo hidroxietilo. Ello, junto con el sistema de señales que aparecen a campos bajos del espectro, concordantes con las que cabría para una estructura que contiene un núcleo de carbazol⁴⁰, permite confirmar la estructura de 23.

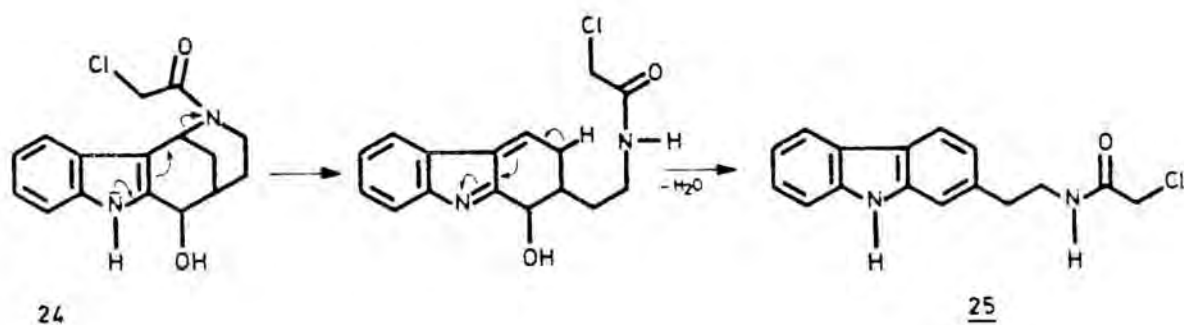
Por otro lado, se intentó obtener la cloroacetamida correspondiente al alcohol 15 por el método habitual de adición de cloruro de cloroacetilo sobre la amina, en un sistema bifásico de cloroformo-disolución acuosa de carbonato potásico. Al operar en estas condiciones, junto a la cloroacetamida 24 esperada, se obtuvo de nuevo un carbazol que se identificó como el 2-[2-(cloroacetamido) etil] carbazol (25).



Tal como era de esperar, no se observó la acilación del grupo hidroxilo. Ello se puso de manifiesto por el doblete debido al protón metínico de la posición 6 en el espectro de resonancia magnética nuclear de protón de la cloroacetamida 24, que se observa a $\delta 5,0$, un desplazamiento similar al del alcohol 15 de partida. Por otro lado, la existencia de rotámeros, puesta de manifiesto por la duplicidad de las señales correspondientes al

metileno del grupo cloroacetilo y al protón metínico de la posición 1, desplazado a campos más bajos que en la amina 15 de partida, corrobora la formación de la amida 24.

La formación inesperada del carbazol 25 en condiciones no habituales, es decir, a temperatura ambiente en medio básico suave, pone una vez más de manifiesto que los sistemas tetracíclicos del tipo Strychnos que se hallan acilados sobre el nitrógeno piperidínico se fragmentan con extraordinaria facilidad, en especial cuando en la posición 6 existe un grupo, tal como hidroxilo, capaz de dar lugar de forma irreversible al sistema estable de carbazol. Si no existiese este grupo, el sistema inicialmente fragmentado puede revertir a la estructura tetracíclica de partida, a no ser que se produzca la oxidación irreversible del 1,2-dihidrocarbazol intermedio al sistema estable de carbazol (véase la transformación ya descrita 15-19). La formación del compuesto 25, al igual que en otros casos, se iniciaría con la ruptura del enlace indol-C $\frac{1}{2}$ N de la cloroacetamida 24, que evolucionaría tal como se representa en el esquema.



El espectro de resonancia magnética nuclear de protón del carbazol 25 muestra, como es habitual en estos sistemas, dos multipletes para cada uno de los metilenos de la cadena de dos átomos de carbono del compuesto centrados a δ 2,9 y 3,4, un singulete a δ 3,9 asignable al metileno

contíguo al carbonilo de la amida y un grupo de señales a campos bajos del espectro que correspondes a los protones aromáticos del compuesto.

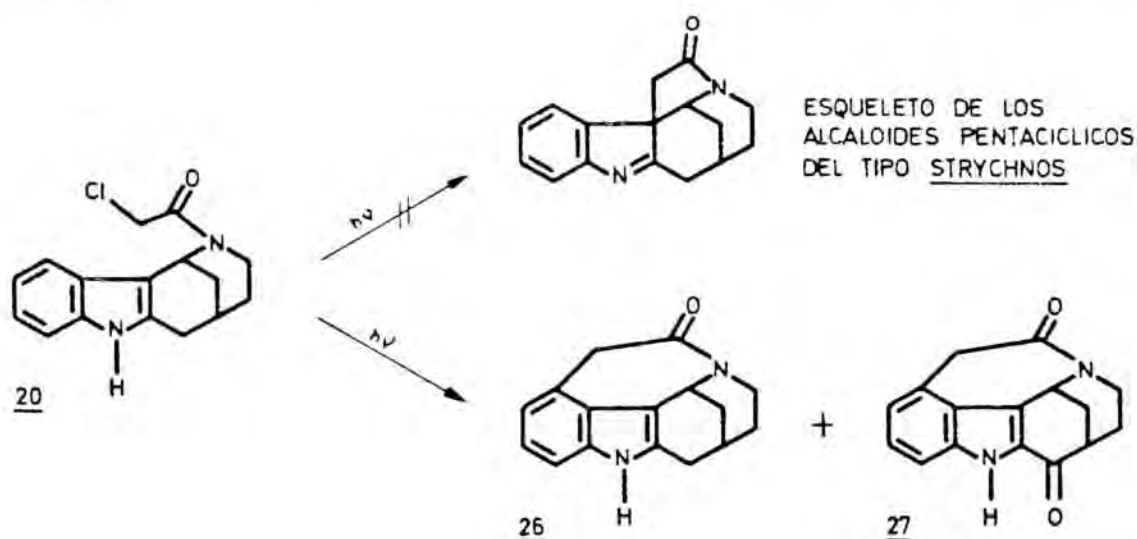
Las dificultades encontradas en la obtención de las cloroacetamidas 22 y 24 con rendimientos aceptables nos indujeron a utilizar la cloroacetamida 20 para los ensayos de fotociclación, renunciando a la posibilidad de estudiar a fondo un método más adecuado para la preparación de aquéllas con mejores resultados.

3.3. Fotociclación de cloroacetamidas.

3.3.1. Resultados propios.

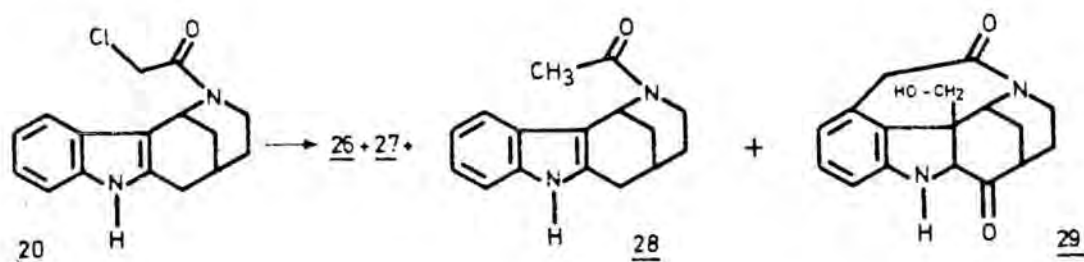
Una vez puesto a punto un método para preparar la cloroacetamida 20 nos encontrábamos en disposición de iniciar los ensayos de fotociclación. Como ya se ha comentado anteriormente, la ciclación sobre la posición 3 del indol conduciría al sistema pantacíclico presente en los alcaloides indólicos del tipo Strychnos.

Sin embargo, tras irradiar durante 45 minutos una disolución metanólica de la cloroacetamida 20 en presencia de carbonato potásico, en lugar del compuesto esperado se aislaron dos productos que, por su análisis elemental y datos espectroscópicos, se identificaron como 26 y 27, con rendimientos aproximados del 40% y 10%, respectivamente. Para una discusión detallada de la elucidación estructural de estos compuestos véanse los apartados 3.3.2 y 3.3.3, respectivamente, de la presente Memoria.



Cuando la irradiación se efectuó en idénticas condiciones, pero prolongando el tiempo de reacción hasta 3 horas 20 minutos, el rendimiento con el que se aislaron los compuestos 26 y 27 fué del 28% y 34%, respectivamente; es decir, se observó un aumento de la proporción del producto resultante de la oxidación de la posición contigua al indol.

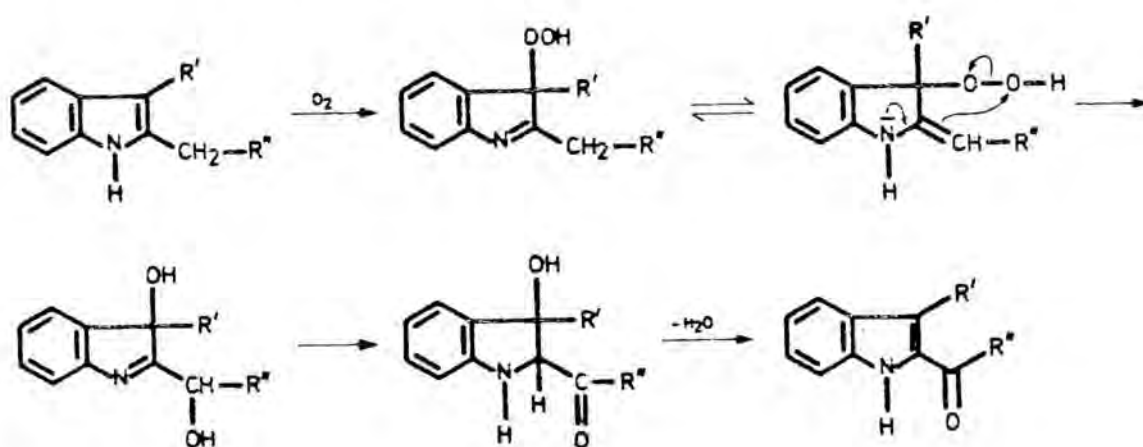
Al operar en estas condiciones, además de los compuestos antes mencionados, se aislaron como productos minoritarios los compuestos 28 y 29, procedentes de la fotodeshalogenación reductiva de la cloroacetamida de partida y de la adición de una molécula de metanol, disolvente de la reacción, sobre el compuesto 27, respectivamente (para una discusión detallada de la asignación estructural de 29, véase el apartado 3.3.4). Contrariamente a lo que se pretendía, en ningún caso se detectaron productos resultantes de la ciclación sobre la posición 3 del indol, pese a ser ésta una de las más susceptibles a la fotociclación de cloroacetamidas⁶⁵.



La cetona 27 procedería de la oxidación fotoquímica de la posición contigua al indol en el compuesto pentacíclico 26, proceso para el que existen algunos precedentes bibliográficos^{76,77}. La obtención de 2-acilindoles en las condiciones de irradiación mencionadas es un proceso que requiere de la presencia de oxígeno en el medio de reacción. El hecho de que durante las irradiaciones se dejara fluir nitrógeno a través de las disoluciones metanólicas de forma sistemática no excluye la presencia de

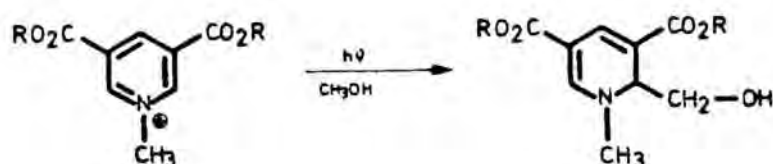
oxígeno, ya que el nitrógeno comercial contiene pequeñas proporciones de dicho gas y, por otra parte, ni los sistemas de reacción eran cerrados ni el material utilizado para conectarlos a la fuente de nitrógeno era capaz de evitar la entrada de oxígeno por difusión.

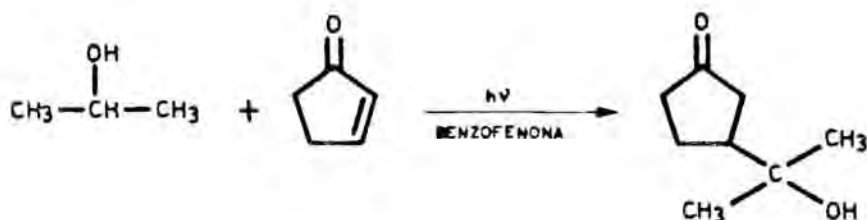
El mecanismo generalmente aceptado ⁷⁶ para la fotooxidación de indoles 2,3-disustituídos es el que se representa en la siguiente figura.



Por otro lado, el compuesto 29 procedería de la adición conjugada de una molécula de metanol, disolvente de la reacción, sobre la posición terminal del sistema carbonílico α,β -insaturado presente en la cetona 27.

La adición en condiciones fotoquímicas de alcoholes por el átomo de carbono contiguo al oxígeno es un proceso observado con anterioridad en irradiaciones realizadas utilizando como sustratos alquenos ⁷⁸, cetonas α,β -insaturadas ⁷⁹, o bien compuestos con enlaces $C=N^+$, tales como sales de iminio o sales de heterociclos nitrogenados ⁸⁰.



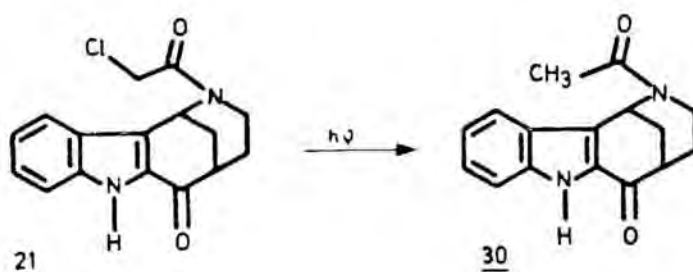


En condiciones radicalarias, la adición ocurre por el átomo de carbono de la molécula del alcohol debido a la menor energía de disociación del enlace C-H (≈ 100 Kcal/mol) con respecto a un enlace O-H (≈ 110 Kcal/mol).

Finalmente, la acetamida 28 procedería de la fotodeshalogenación reductiva de la cloroacetamida 20. La formación de acetamidas por irradiación fotoquímica de cloroacetamidas derivadas de alcoxifenilalquilaminas y de indolilalquilaminas^{39,81} es un proceso bien conocido, que se produce por abstracción de un radical hidrógeno del disolvente por parte del radical formado tras la homólisis del enlace C-Cl.

Por otro lado, también se llevó a cabo la irradiación de la cloroacetamida 21 en condiciones análogas, utilizando como disolventes metanol o acetonitrilo acuoso según los ensayos. Se pretendía con ello, no sólo establecer comparaciones con los resultados discutidos en los párrafos anteriores, sino también efectuar un nuevo ensayo de acuerdo con nuestro objetivo acerca de la síntesis de alcaloides pentacíclicos del tipo Strychnos.

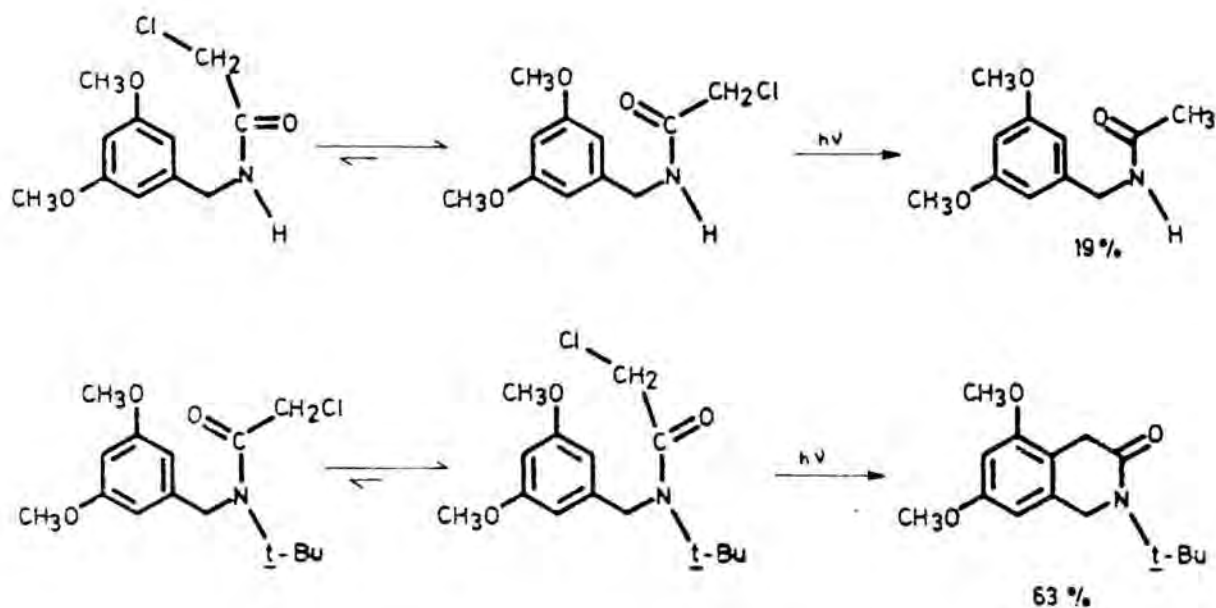
Tras los diferentes ensayos realizados, el único producto aislado fué la acetamida 30, aunque con rendimientos que nunca superaron el 20%.



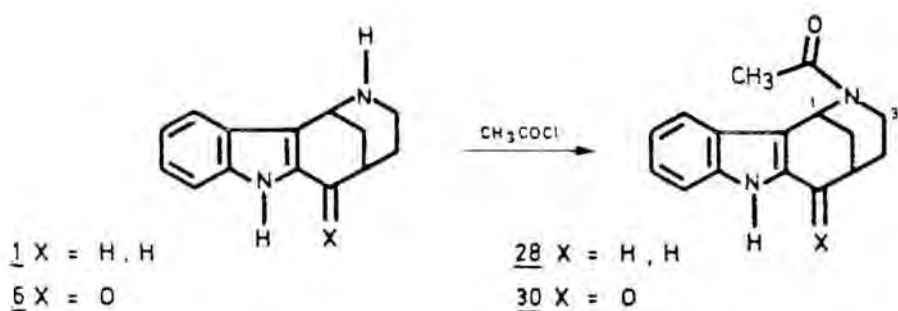
La formación de la acetamida 30 a partir de la cloroacetamida 21 confirma que la oxidación de la posición contigua al indol en la irradiación de la cloroacetamida 20 se produce una vez formado el compuesto pentacíclico 26 y no con anterioridad a la ciclación, lo cual, por otra parte, concuerda con el hecho de que al prolongar el tiempo de irradiación se observe un incremento de la proporción de la cetona 27 en relación con 26.

La distinta tendencia de las cloroacetamidas 20 y 21 a dar los correspondientes productos de fotociclación pone de manifiesto que el carbonilo contiguo al núcleo indólico desfavorece la ciclación. Dicha desactivación podría explicarse considerando la posible deslocalización del radical indolilo por el carbonilo conjugado con el anillo, desfavoreciendo así el acoplamiento con el radical generado tras la homólisis del enlace C-Cl (para una descripción del mecanismo de la fotociclación de cloroacetamidas sobre el indol, véase el apartado 3.1 de la presente Memoria).

Otro factor que podría influir en el distinto comportamiento de las cloroacetamidas 20 y 21 es la menor proporción del isómero rotacional E, con la disposición espacial apropiada para que se produzca la ciclación, en la cloroacetamida 21 (7%) en comparación con la cloroacetamida 20 (22%). De esta manera se ha justificado⁷⁵ el hecho de que las cloroacetamidas derivadas de bencilaminas sufran exclusivamente fotodeshalogenación reductora, a menos que exista sobre el nitrógeno algún sustituyente lo suficientemente voluminoso como para que el rotámero en el que el grupo cloroacetilo está en posición cis respecto al sistema aromático se encuentre en una proporción apreciable.



Las acetamidas 28 y 30 se prepararon de forma unívoca por acetilación con cloruro de acetilo de las aminas 1 y 6, respectivamente. Los compuestos así obtenidos coincidieron en sus datos físicos y espectroscópicos con los productos aislados en los anteriores ensayos de irradiación fotoquímica.



La señal más significativa en el espectro infrarrojo de la acetamida 28 es una banda a 1610 cm^{-1} atribuible al carbonilo de amida, mientras que los datos más característicos de su espectro de resonancia magnética nuclear de protón son dos singuletes ($\delta 2,00$ y $2,42$) asignables al metilo de la acetamida, dos dobletes de dobletes a

83,42 y 4,36, para el protón ecuatorial de la posición 3 y dos tripletes aparentes (85,20 y 6,16) correspondientes al protón metínico de la posición 1. El desdoblamiento de las anteriores señales, correspondientes a protones situados sobre átomos de carbono contíguos al nitrógeno de amida, pone de manifiesto la existencia de rotámeros en las anteriores amidas.

En el espectro infrarrojo de la acetamida 30 se observa un segundo grupo carbonilo a 1660 cm^{-1} atribuible a la cetona conjugada con el indol, mientras que las señales más significativas en el espectro de resonancia magnética nuclear de protón son del mismo tipo que las comentadas anteriormente para 28.

Los resultados obtenidos en los ensayos de fotociclación descritos en las páginas anteriores permiten efectuar las siguientes consideraciones:

1) Como ya se ha comentado anteriormente, en la fotociclación de cloroacetamidas sobre el indol, los mejores resultados se obtienen cuando la lactama formada es de tamaño medio (7, 8 y 9 miembros), siempre que el grupo cloroacetilo y el indol puedan situarse a una distancia razonable para la formación del enlace. La obtención de estructuras pentacíclicas del tipo Strychnos por fotociclación de nuestras cloroacetamidas implicaría la formación de un anillo de cinco miembros, mientras que el tamaño del anillo formado en el compuesto 26 es de siete miembros, es decir se trata de una lactama de tamaño medio.

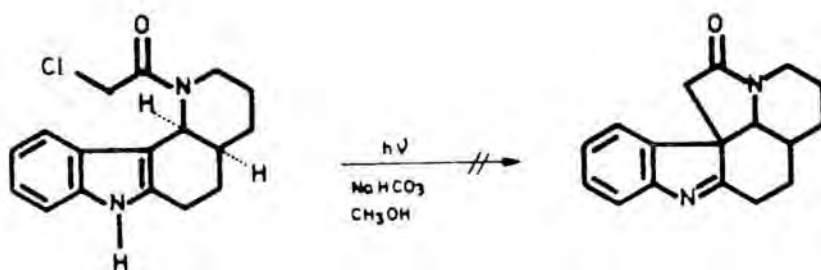
2) Por otro lado, a partir de los modelos Dreiding de las cloroacetamidas 20 y 21, se observa que para que el radical acetilo y el indol se hallen a una distancia adecuada para la ciclación es necesario que el anillo de piperidina adopte una conformación de bote y que, en tal caso, la distancia entre la posición 4 del indol y el grupo cloroacetilo es inferior a la existente entre dicho grupo y la posición 3 del heterociclo.

3) La formación del sistema pentacíclico del tipo Strychnos implicaría el ataque del radical procedente

del grupo cloroacetilo sobre la posición 3 del indol ya sustituida. Pese a que en las reacciones de sustitución electrófila aromática ésta es, con mucha diferencia, la posición más reactiva, de modo que aún en indoles 2,3-disustituídos el ataque electrófilo se produce sobre la posición 3⁸², en la fotociclación de cloroacetamidas sobre el indol, si bien la posición 3 es aún la más reactiva, existe una mayor susceptibilidad del anillo bencénico frente al ataque radicalario, especialmente de la posición 4 (véase la introducción al presente capítulo). En este sentido, la obtención del compuesto 29 por adición radicalaria de una molécula de metanol sobre la posición 3 del indol pone de manifiesto la viabilidad de la alquilación fotoquímica de dicha posición en indoles 2,3-disustituídos.

La conjunción de los factores discutidos en los párrafos anteriores, (a) predominio del rotámero no adecuado para la ciclación, (b) el hecho de que ésta implique el cierre de un anillo de cinco miembros en vez de uno de tamaño medio, (c) la observación de una distancia desfavorable para la formación de un enlace con la posición 3 del indol, y (d) la dificultad adicional que supone el hecho de que dicha posición se halle ya ocupada, podría explicar el fallo en la obtención del sistema pentacíclico del tipo Strychnos por fotociclación de las cloroacetamidas 20 y 21.

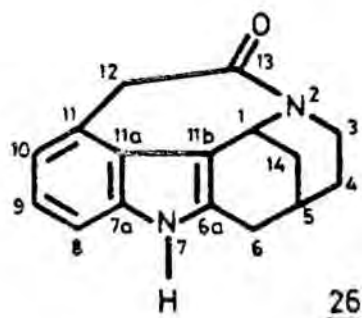
En relación con todo lo expuesto, cabe comentar que a finales del año 1983, con posterioridad a la realización de nuestros ensayos acerca de la fotociclación de las cloroacetamidas 20 y 21, P. Magnus ha descrito el fallo en la fotociclación de la cloroacetamida correspon-



diente al 1,2,3,4,4a,5,6,11c-octahidropirido [3,2-c] carbazol en el contexto de sus estudios acerca de la síntesis de alcaloides pentacíclicos del tipo Aspidosperma²⁹, aunque sin indicar los productos formados ni discutir las causas, probablemente del mismo tipo que en nuestro caso, que impiden la ciclación.

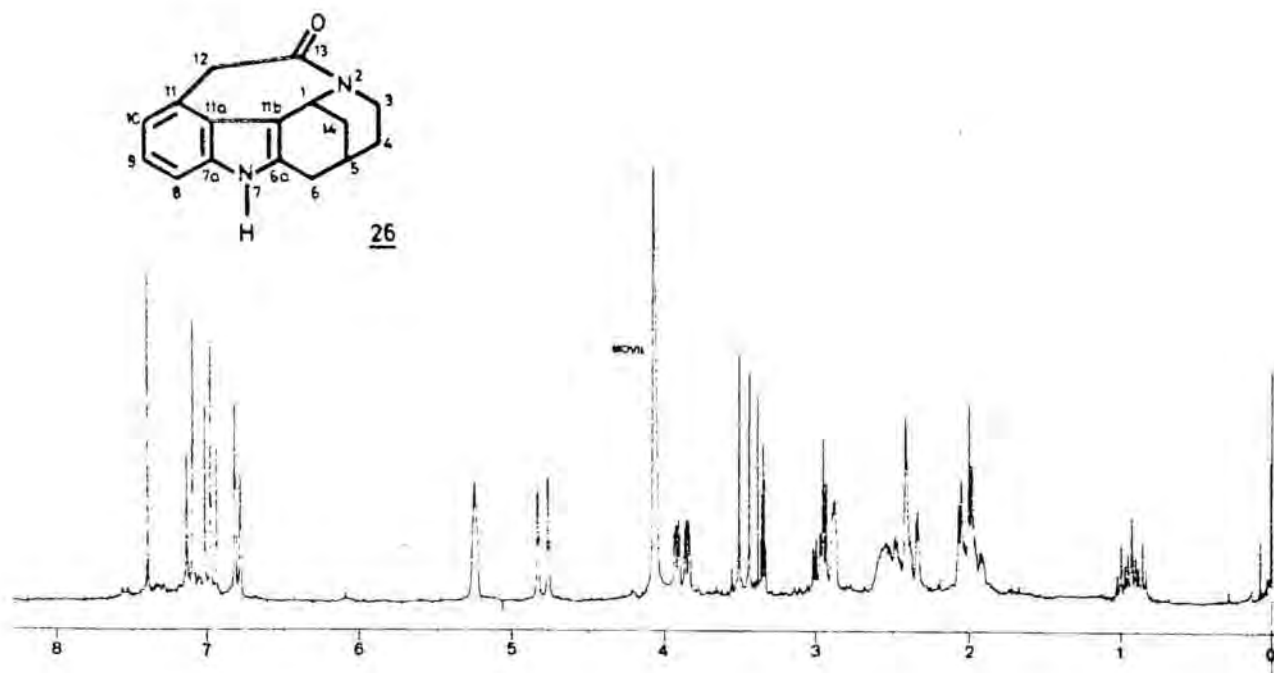
Dada la complejidad estructural y lo inesperado de la formación de algunos de los compuestos resultantes de la fotociclación de la cloroacetamida 20, su elucidación estructural requirió del análisis detallado de los espectros de resonancia magnética nuclear de protón (200 MHz) y de carbono ¹³ así como de los datos aportados por los espectros de masas e infrarrojo y del análisis elemental. A continuación se realiza un estudio detallado de los mismos y se describen las conclusiones que permitieron asignar la estructura de cada compuesto.

3.3.2. Elucidación estructural del 13-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,11-etano-1,5-metanoazocino [4,3-b] indol (26).



Los datos aportados por el análisis elemental y el espectro de masas (M^+ , 252) permitieron asignar una fórmula molecular $C_{16}H_{16}N_2O$ para el compuesto 26, tal como era de esperar para la estructura pentacíclica deseada procedente de la fotociclación de la cloroacetamida 20 sobre la posición 3 del indol. No obstante, tanto el espectro de resonancia magnética nuclear de protón

como de carbono 13 mostraron que el compuesto obtenido en la fotociclación se trataba en realidad de un isómero estructural del producto esperado. Los datos del espectro de resonancia magnética nuclear de protón (200 MHz) que aportaron mayor información son los siguientes:



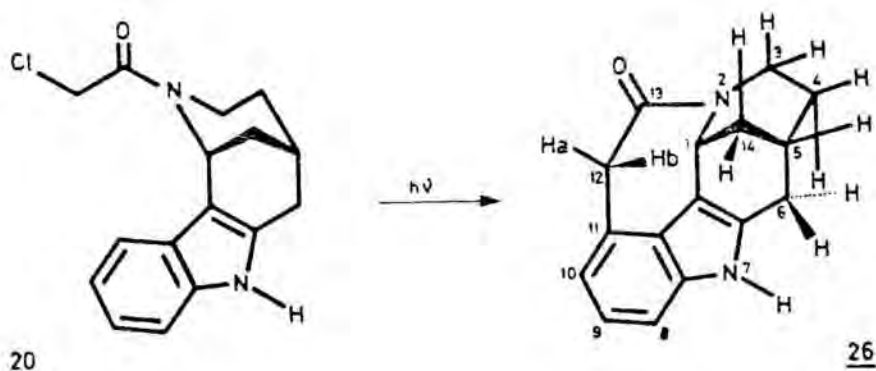
a) En la zona del espectro correspondiente a los protones aromáticos se aprecia, con respecto al producto de partida, una simplificación del número de señales, ya que sólo se observan dos dobletes y un triplete. Ello pone de manifiesto que el compuesto **26** se trata de un indol trisustituído, sobre las posiciones 2 y 3 y sobre el anillo bencénico del heterociclo. Ya que en tal caso la única posición de la cloroacetamida **20** asequible a la fotociclación es la 4 del indol, la estructura propuesta para el compuesto **26** es la de 13-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,11-etano-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol.

b) A δ 5,24 se observa un triplete aparente asignable al protón de la posición 1, en cabeza de puente. Este desplazamiento químico coincide con el de una de las

señales correspondientes al protón de la misma posición en la cloroacetamida de partida, precisamente la de aquél rotámero en el que la posición del sustituyente cloroacetilo es la favorable para que se produzca la ciclación.

Por otro lado, el valor del desplazamiento químico a campos bajos para dicho protón es compatible con el hecho de que la estructura contenga un anillo de indol y no de indolenina, como sería de esperar si la ciclación se hubiese producido sobre la posición 3, ya sustituida, del indol.

c) Un sistema AB asignable al metileno situado entre el carbonilo de amida y el indol, para el que aparecen dos dobletes a δ 3,48 y 4,78 con una constante de acoplamiento geminal de $J=14$ Hz. La no equivalencia de los protones de dicho metileno es atribuible a la rigidez y falta de simetría del compuesto 26⁸³. La diferencia considerable del desplazamiento químico de ambos protones es debida a su diferente posición en el espacio con respecto a los sistemas π del anillo aromático y del carbonilo contiguos. Así, el protón Ha de la posición 12 aparece muy desapantallado por hallarse aproximadamente en el mismo plano del anillo aromático y del doble enlace C=O de la amida; el protón Hb, en cambio, se halla situado fuera de estos planos.



El modelo Dreiding de la estructura pentacíclica propuesta hace evidente que para que la ciclación haya

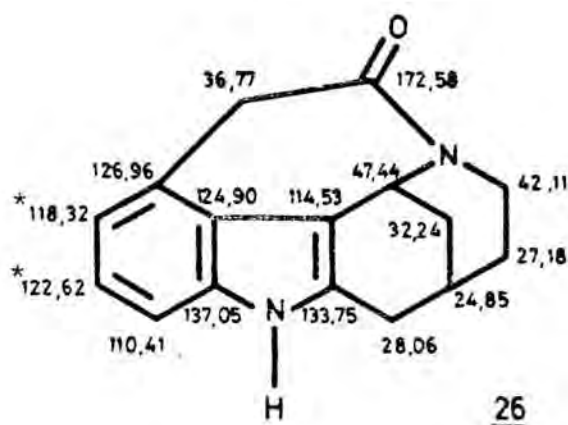
podido tener lugar es necesario que el anillo de piperidina haya adoptado una conformación de bote, tal como se representa en la anterior figura. Ello explicaría el hecho de que, pese a que el sistema de hexahidro-1,5-metanoazocino [4,3-b] indol permanezca inalterado, se observe una modificación del desplazamiento y multiplicidad de las señales correspondientes a determinados protones de dicho sistema con respecto al producto de partida, probablemente debido a la diferente disposición espacial de los mismos en una estructura rígida, tensionada y en diferente conformación. Así, el protón ecuatorial de la posición 3 aparece a campos bajos ($\delta=3,88$) debido a que se halla situado en el mismo plano y en cis con respecto al carbonilo de amida. Su multiplicidad como doble doblete de dobletes se debe a los acoplamientos geminal y vecinales con los protones de la posición contigua.

Por otro lado, a $\delta 0,93$ aparece una señal atribuible al protón axial de la posición 4. Este desplazamiento a campos altos se debe a que la conformación de bote del anillo de piperidina obliga a este protón a quedar situado por debajo del plano del anillo aromático. Su multiplicidad como triplete de triplete concuerda con la que cabría esperar para dicho protón axial sobre la posición 4 del sistema.

La asignación del resto de señales se realizó en base a los resultados de los ensayos de doble resonancia y se halla especificada en la parte experimental de la presente Memoria.

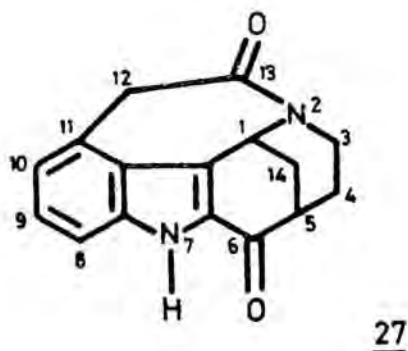
El espectro de resonancia magnética nuclear de carbono 13 confirma en todos sus puntos la estructura propuesta. El dato más significativo es la existencia de ocho señales en la zona aromática del espectro, de las que sólo tres aparecen como dobletes en el espectro "off-resonance". Ello confirma que la fotociclación ha tenido lugar sobre el anillo bencénico del indol. En la siguiente figura se indica el desplazamiento químico

de los distintos átomos de carbono del compuesto 26.



Finalmente, en el espectro infrarrojo se observa, como señal más significativa, una banda a 1620 cm^{-1} , tal como cabría esperar para un carbonilo de lactama de tamaño medio.

3.3.3. Elucidación estructural del 6,13-dioxo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,11-etano-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol (27).



Cuando se realizó el espectro de masas del compuesto 27, sorprendentemente se observó el pico molecular a

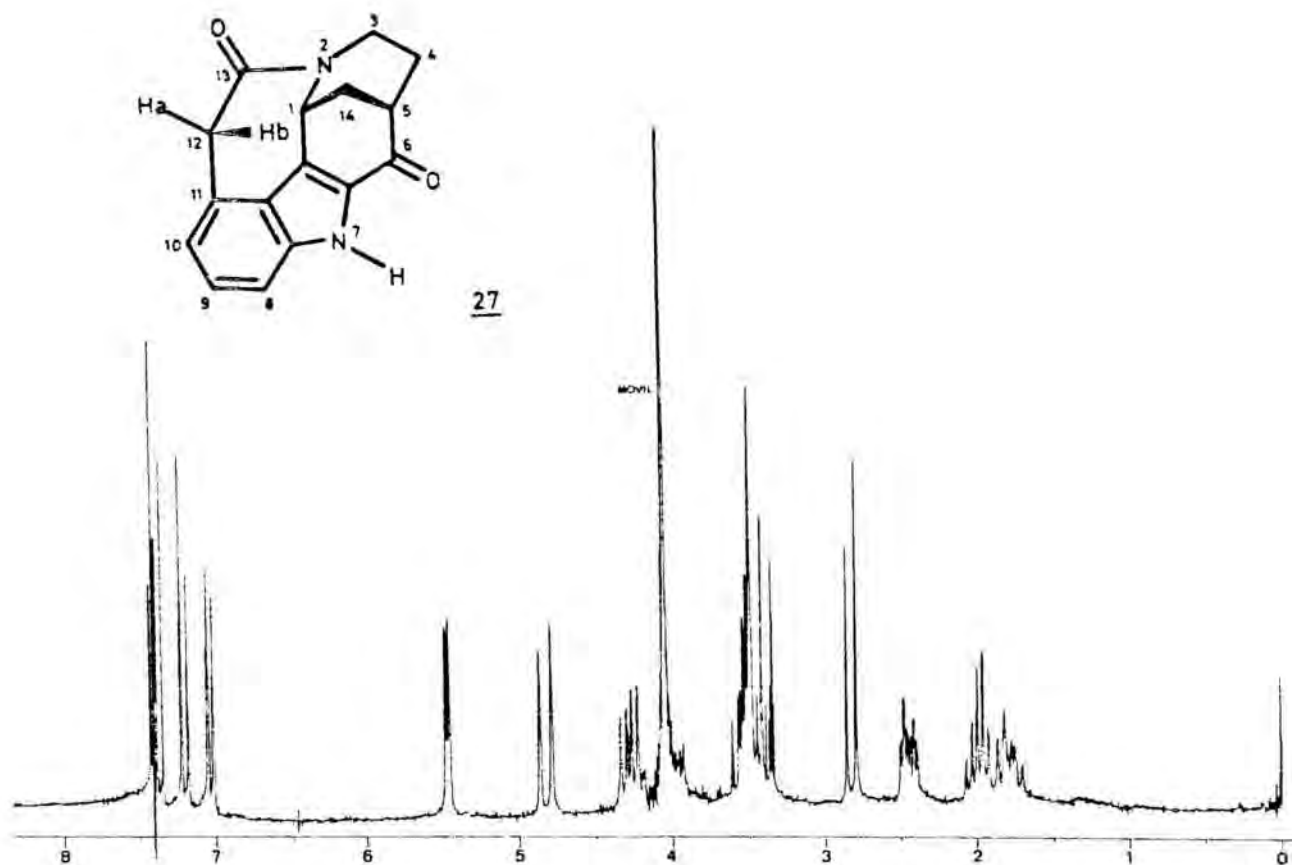
m/e 266, es decir, a 14 unidades de masa más que en el compuesto 26 anteriormente comentado. La combinación de este resultado con los datos obtenidos en el análisis elemental del compuesto 27 permitió establecer una fórmula empírica $C_{16}H_{14}N_2O_2$ para el mismo, lo cual implica la pérdida de dos átomos de hidrógeno y la adición de uno de oxígeno con respecto al anterior producto comentado resultante de la fotociclación de la cloroacetamida 20. Ello nos indujo a pensar que durante la irradiación fotoquímica se había producido la oxidación de uno de los grupos metileno del compuesto ($-CH_2- \longrightarrow >C=O$).

Efectivamente, en el espectro infrarrojo de 27 se observan dos señales en la zona correspondiente a la vibración de tensión del enlace $C=O$, una de ellas a 1615 cm^{-1} , asignable a un carbonilo de lactama de tamaño medio, y otra intensa a 1660 cm^{-1} , que en el tipo de compuestos que se estudia sólo podía corresponder a un carbonilo cetónico de tipo 2-acilindol. Ello significa que la oxidación se había producido sobre el metileno contiguo al núcleo aromático indólico, proceso que, tal como se ha comentado en el apartado 3.3.1 de la presente Memoria, ya había sido observado con anterioridad^{76,77}.

Los datos más significativos del espectro de resonancia magnética nuclear de protón (200 MHz) del compuesto 27 son los siguientes:

a) Al igual que en el caso anterior, se observa, con respecto al producto de partida 20, una simplificación de las señales correspondientes a los protones aromáticos, existiendo sólo dos dobletes y un triplete en dicha zona. De nuevo, ello pone de manifiesto que se trata de un compuesto en el que la ciclación se ha producido sobre la posición 4 del indol. Por otro lado, en este caso, el conjunto de señales se halla desplazado hacia campos más bajos que en el compuesto 26, siendo el triplete asignable al protón de la posición 9 el que se halla más desapantallado como consecuencia de que el efecto resonante atractor de electrones del carbonilo contiguo

al indol se manifiesta más marcadamente sobre dicha posición.



b) A $\delta 5,44$ se observa una señal correspondiente al protón ecuatorial de la posición 1, cuya multiplicidad es, en este caso, de doblete ($J=4,5$ Hz), probablemente debido a una ligera variación en la disposición en el espacio de este protón con respecto a los protones de la posición 14 originada por el cambio de hibridación del carbono 6.

c) Otras señales significativas del espectro son dos dobletes a $\delta 3,48$ y $4,80$, asignables a los protones diastereotópicos del sistema AB del metileno situado entre el carbonilo de amida y el anillo aromático.

El conjunto de datos anteriormente comentados, permite establecer de manera inequívoca la estructura del compuesto 27. Por otro lado, las restantes señales del espectro coinciden con las que cabría esperar para

dicha estructura, comprobándose además que existe una disminución en el número de protones en relación con el compuesto 26 como consecuencia de la oxidación antes comentada. La asignación de dichas señales pudo realizarse en base a su multiplicidad, desplazamiento químico y ensayos de doble resonancia.

a) A $\delta 4,3$ se observa una señal atribuible al protón ecuatorial de la posición 3, cuyo desplazamiento químico a campos bajos se debe a su posición cis con respecto al carbonilo de la amida.

b) Los ensayos de doble resonancia indican que la señal a $\delta 2,82$ corresponde al protón axial de la posición 14, pese a que, contrariamente a lo que cabría esperar, su multiplicidad es de doblete. La magnitud de la constante de acoplamiento ($J=12$ Hz) indica que el acoplamiento es geminal, de lo que se deduce que los ángulos diedros de los planos formados por los enlaces entre los átomos $H_{eq}-C_1-C_{14}-H_{ax}$ y $H_{ax}-C_{14}-C_5-H_{eq}$ son aproximadamente de 90° . Este resultado está en consonancia con la multiplicidad de doblete observada para el protón de la posición 1.

c) A $\delta 2,45$ se observa un doble triplete de dobletes correspondiente al protón ecuatorial de la posición 14, cuya multiplicidad se debe a los acoplamientos geminal ($J=12$ Hz) y vecinales con los protones ecuatoriales de las posiciones en cabeza de puente 1 y 5 ($J=4,5$ Hz). La pequeña constante de acoplamiento ($J=2$ Hz) que confiere a la señal la multiplicidad indicada se debe a un acoplamiento en W de dicho protón con el ecuatorial de la posición 4.

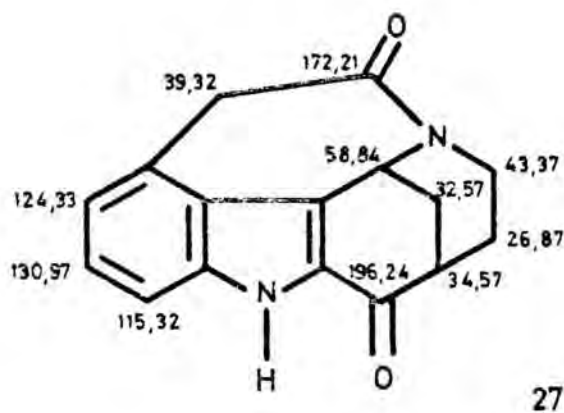
d) Otras señales del espectro son dos multipletes a $\delta 1,68-1,88$ y $\delta 1,90-2,08$, asignables a los protones ecuatorial y axial respectivamente de la posición 4.

e) Finalmente, superpuestas entre ellas y con el doblete de uno de los protones de la posición 12, se observan las señales debidas al protón axial de la posición 3 y al ecuatorial de la posición 5.

Los anteriores datos no dejan lugar a dudas acerca de la ausencia de protones en la posición 6 y, por tanto,

de la estructura del compuesto 27.

El espectro de resonancia magnética nuclear de carbono 13 confirmó la anterior asignación estructural, siendo las señales más significativas las que se describen a continuación:



a) En la zona del espectro correspondiente a átomos de carbono de tipo aromático sólo se aprecian tres señales asignables a átomos de carbono sobre los que existe un protón, lo que corrobora que la ciclación ha tenido lugar sobre el anillo bencénico del indol.

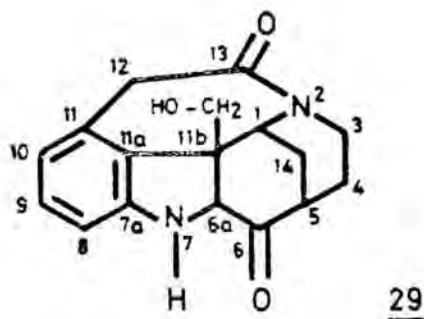
b) El dato más concluyente del espectro acerca de la oxidación de la posición contigua al indol es la existencia de dos señales, a δ 172,2 y 196,2, atribuibles a los carbonos carbonílicos de lactama y conjugado con el indol, respectivamente.

c) En la zona alifática del espectro se observan seis señales, que corresponden a los cinco átomos de carbono del anillo de piperidina y al metileno de la posición 12. Las señales a δ 34,57 y 58,84 aparecen como dobletes en el espectro "off-resonance", lo que permite asignarlas a los dos átomos de carbono en cabeza de puente (5 y 1, respectivamente). La asignación del metileno de la posición 12 se realizó por comparación con estructuras relacionadas³⁹.

Los valores del desplazamiento químico del resto

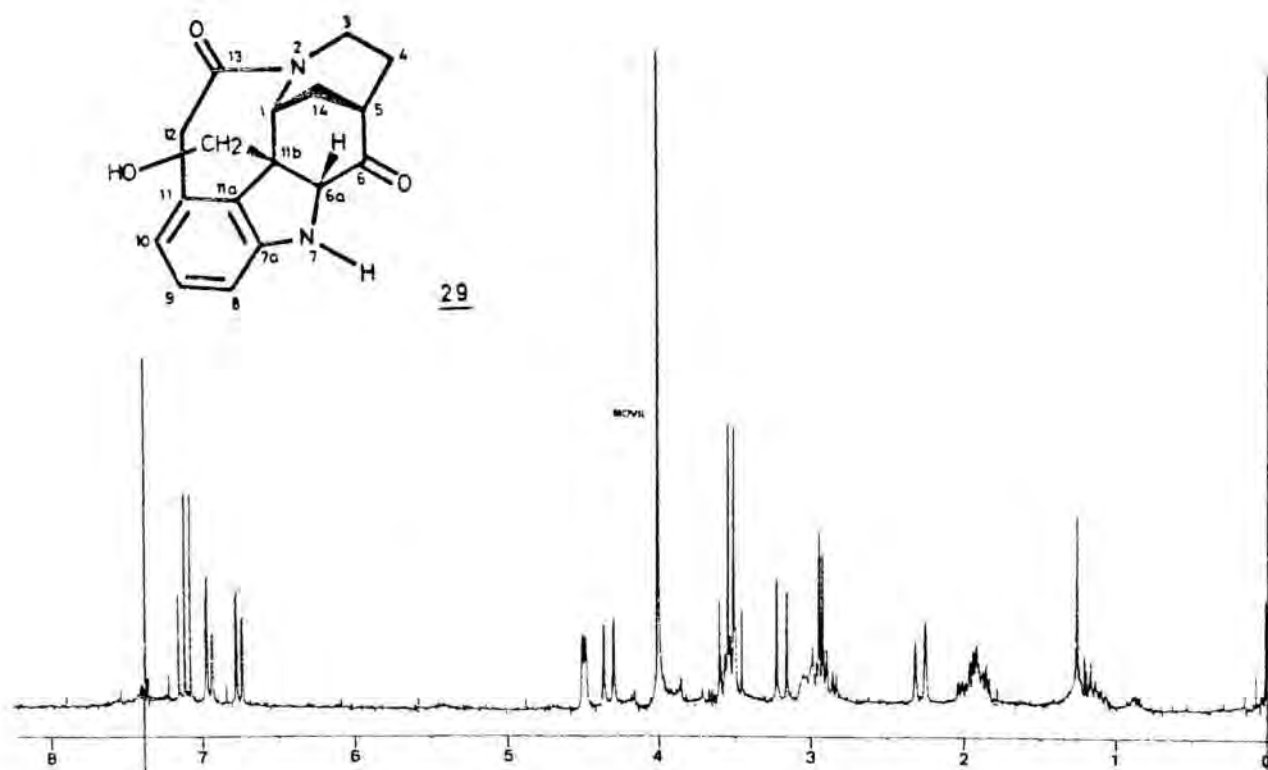
de átomos de carbono alifáticos se hallan indicados sobre la anterior figura del compuesto 27.

3.3.4. Elucidación estructural del 11b-hidroximetil-6,13-dioxo-1,2,3,4,5,6,6a,11b-octahidro-2,11-etano-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol (29).



Tal como se ha comentado en el apartado 3.3.1, el compuesto 29 se aisló como producto minoritario en la fotociclación de la cloroacetamida 20. Aunque tras sucesivas purificaciones por cromatografía en columna el compuesto pudo aislarse en forma pura, no se efectuó el análisis elemental. No obstante, su peso molecular quedó establecido por espectroscopía de masas al observarse el pico molecular a m/e 298, es decir 32 unidades de masa más que en la anterior cetona 27, lo que puede corresponder a una fórmula empírica $C_{17}H_{18}N_2O_3$. Por otro lado, el hecho de que el pico base se observe a m/e 267, que corresponde a una pérdida de 31 unidades de masa (CH_2-OH), permite suponer la existencia de un grupo hidroximetilo en el compuesto.

Las señales más significativas del espectro de resonancia magnética nuclear de protón (200 MHz) del compuesto 29 son las siguientes:



a) En la zona aromática del espectro de nuevo se observan sólo tres señales, dos dobletes para los protones situados sobre las posiciones 8 y 10, y un triplete para el de la posición 9, lo que puso de manifiesto que, al igual que 26 y 27, también se trataba de un compuesto procedente de la fotociclación de la cloroacetamida sobre la posición 4 del indol.

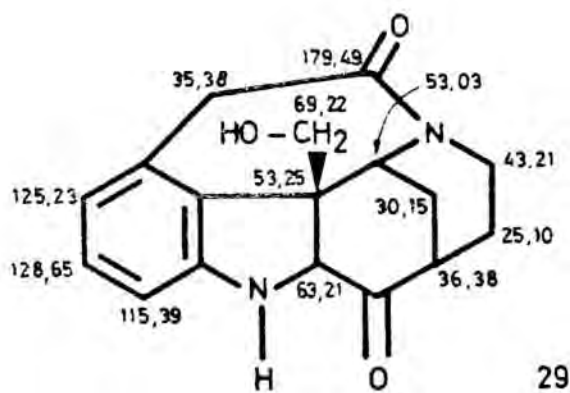
b) En consecuencia, a δ 3,20 y 4,32 se observan los dos dobletes atribuibles a los protones diastereotópicos del carbono 12, contíguo al anillo bencénico y al carbonilo de amida.

c) La señal asignable al protón ecuatorial, en cabeza de puente, sobre la posición 1 se observa a campos más altos (δ 4,5) que en los compuestos 26 y 27 debido a que en la posición contigua ya no existe un anillo de indol sino de indolina.

d) A δ 3,48 y 3,58 se observan dos dobletes, superpuestos con la señal asignable al protón ecuatorial de la posición 3, que corresponden al sistema AB del metileno contiguo al grupo hidroxilo. Estas señales, no presentes en los compuestos anteriormente estudiados, ponen claramente de manifiesto la presencia del metileno adicional debido al grupo hidroximetilo.

Las restantes señales del espectro se asignaron en base a los ensayos de doble resonancia y se hallan especificadas en la parte experimental de la presente Memoria.

El espectro de resonancia magnética nuclear de carbono 13 del compuesto 29 fué crucial para la determinación de su estructura. La asignación de las señales correspondientes a los diferentes átomos de carbono pudo realizarse gracias a la multiplicidad observada en el espectro "off-resonance" y al desplazamiento químico de las mismas. A continuación se detallan los aspectos más significativos de las señales correspondientes al espectro "off-resonance" del compuesto 29.



a) en la zona correspondiente a los átomos de carbono aromáticos del espectro se observan sólo tres dobletes, lo que indica, como en los otros casos anteriores, que la ciclación de la cloroacetamida 20 se había producido sobre el anillo bencénico del indol.

b) A $\delta 53,25$ se observa un singlete que indica la existencia de un átomo de carbono cuaternario con hibridación sp^3 en la estructura de 29. Esta señal, que no se observa en el espectro de resonancia magnética nuclear de carbono 13 de los compuestos 26 y 27 fué decisiva para la elucidación estructural de este producto. Su desplazamiento químico indica, por un lado, que el ataque de la molécula de metanol ha ocurrido sobre la posición 3 del anillo indólico, ya que, si hubiese ocurrido sobre la posición 2 cabría esperar un desplazamiento químico a campos más bajos para dicha señal. Por otro lado, también confirma que la adición de metanol se ha producido por el átomo de carbono del mismo y no por el oxígeno, ya que en el espectro no se observa ninguna señal atribuible a un grupo metoxilo. Finalmente cabe destacarse que el valor del desplazamiento químico del átomo de carbono cuaternario 11b es similar al descrito para el átomo de carbono de la posición 3 de una indolina en estructuras pentacíclicas del tipo Strychnos que contienen dicho heterociclo⁸⁴.

c) Entre las señales del espectro correspondientes a átomos de carbono alifáticos se observan tres dobletes, es decir, existe un átomo de carbono terciario más que en los compuestos 26 y 27. Ello confirma la presencia de un anillo de indolina, siendo aquéllas señales asignables a los átomos de carbono de las posiciones 1, 5 y 6a del sistema.

d) Las restantes señales de la zona alifática del espectro son cinco tripletes correspondientes a los cinco átomos de carbono secundarios del compuesto. Los valores del desplazamiento químico para los átomos de carbono de las posiciones 3 y 4, sobre el anillo de piperidina, son similares a los encontrados en el compuesto 27, mientras que para el átomo de carbono de la posición 14 se observa un ligero desplazamiento a campos más bajos del espectro ($\delta 30,15$) con respecto al compuesto 27 ($\delta 32,57$), probablemente debido a la compresión estérica sobre dicho

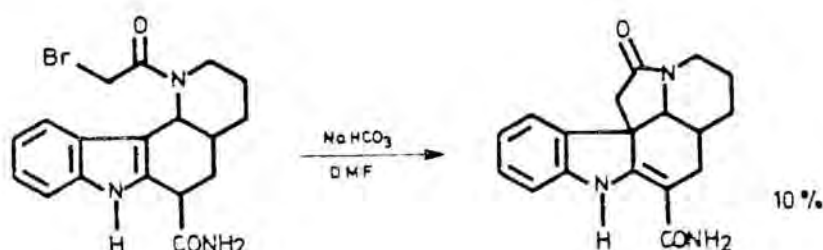
átomo de carbono ejercida por el sustituyente hidroximetilo en posición 11b.

Por otra parte, el átomo de carbono correspondiente al sustituyente hidroximetilo resuena a $\delta 69,22$, de acuerdo con lo que cabría esperar para un carbono metilénico de este tipo unido a un átomo de carbono cuaternario. Así, la señal correspondiente al metileno del 2,2-dimetil-1-propanol, compuesto que puede utilizarse como modelo, aparece a $72,6^{85}$.

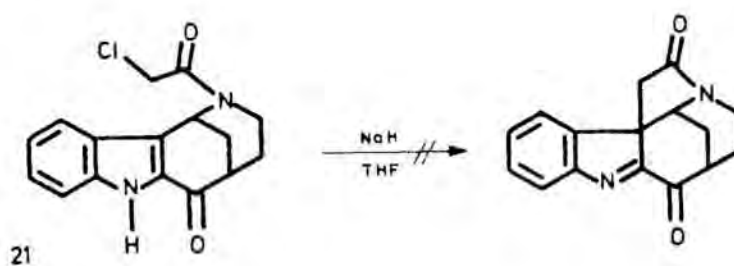
e) Finalmente, a $\delta 179,49$ se observa una señal asignable al átomo de carbono carbonílico de la amida del compuesto 29. Dado que cuando se realizó el espectro de resonancia magnética nuclear de carbono 13 de dicho compuesto no se esperaba la existencia de un carbonilo cetónico que no fuera de tipo 2-acilindólico, la zona del campo abarcada al registrarlo fué de 0-215 ppm. Por este motivo, la señal que cabría esperar para el carbonilo cetónico del compuesto 29, situado sobre un ciclohexano en forma de bote y en una estructura tensionada, quedó probablemente fuera del registro gráfico. Cabe comentar que para el carbonilo de sistemas de biciclo[2.2.2]octan-2-ona los valores de desplazamiento químico observados para el átomo de carbono carbonílico oscilan alrededor de $\delta 220$ ppm, dependiendo del tipo de sustituyentes contiguos al carbonilo^{86,87}.

3.4. Ensayos de ciclación de las cloroacetamidas 20 y 21 en medio básico.

La obtención, aunque en bajo rendimiento, de la 5-oxo-desetilvincadiformamida²⁵, estructura pentacíclica de tipo Aspidosperma, por ciclación de una haloacetamida en medio básico, nos alentó a ensayar un procedimiento similar sobre las cloroacetamidas 20 y 21, con objeto de obtener la estructura pentacíclica del tipo Strychnos deseada.

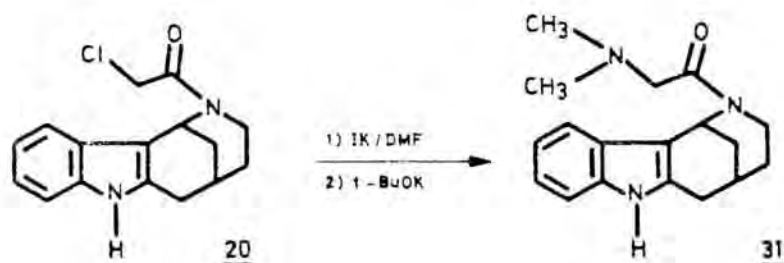


Sin embargo, cuando la cloroacetamida 21 se sometió a calefacción, a la temperatura de reflujo del tetrahidrofurano, en presencia de hidruro sódico, se obtuvo un material amorfo, probablemente debido a la polimerización del compuesto por reacción intermolecular. Cuando el ensayo se repitió a temperatura ambiente se recuperó el producto de partida inalterado.



El fallo en la anterior ciclación podría atribuirse a que la presencia de un carbonilo contíguo al núcleo indólico provoca una mayor deslocalización de la carga negativa del anión indolilo, dificultando la alquilación sobre la posición 3 del anillo. Fué por ello que en posteriores ensayos de ciclación se decidió utilizar la cloroacetamida 20 que carece del carbonilo desactivante.

Para facilitar el proceso de alquilación que se pretendía realizar, la cloroacetamida 20 se trató con yoduro potásico en *N,N*-dimetilformamida, con objeto de intercambiar el átomo de cloro por yodo en la porción alquilante de la molécula. Cuando a continuación se añadió *terc*-butóxido potásico y se dejó que la mezcla reaccionase a temperatura ambiente, en lugar del producto de ciclación esperado, se aisló como único compuesto la (dimetilamino)-acetamida 31, procedente del intercambio del átomo de halógeno por un grupo dimetilamino.

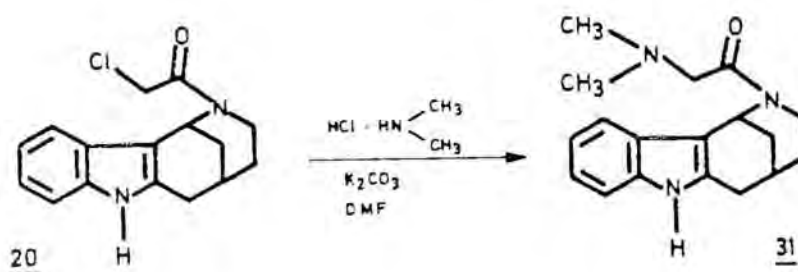


La formación del compuesto 31 puede interpretarse considerando que en el medio de reacción la *N,N*-dimetilformamida descompone parcialmente, liberando dimetilamina en cantidad suficiente como para que interfiera el curso de la reacción. Es bien conocido⁸⁸ que la descomposición de la *N,N*-dimetilformamida, para dar dimetilamina y monóxido de carbono, tiene lugar incluso a temperatura ambiente, cuando aquélla se halla en contacto con bases fuertes.

En el espectro de resonancia magnética nuclear de protón del compuesto 31 se aprecian como señales más significativas, dos singuletes, a δ 2,2 y 2,4, asignables

a los metilos del grupo dimetilamino en sus dos rotámeros. Para el metileno contíguo al carbonilo de la amida se observan asimismo dos señales, a $\delta 2,9$ y $3,3$. Otra señal característica en el tipo de estructuras tetracíclicas que se estudian es el triplete aparente correspondiente al protón de la posición 1, para el que también se aprecian dos señales a $\delta 5,3$ y $5,9$. En el espectro infrarrojo de 31 se observan dos señales, a 2780 y 2820 cm^{-1} que confirman la existencia de un grupo dimetilamino sobre la molécula⁸⁹. Otras señales significativas del espectro son una banda a 3470 cm^{-1} debida al enlace N-H y una intensa absorción a 1620 cm^{-1} originada por el carbonilo de la amida.

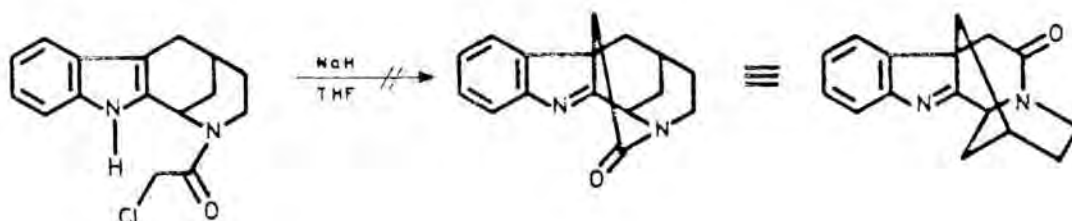
La (dimetilamino)acetamida 31 se preparó por vía unívoca a partir de la cloroacetamida 20 por tratamiento con el hidrocioruro de la dimetilamina en medio básico de carbonato potásico. El producto así obtenido coincidió en sus datos físicos y espectroscópicos con el compuesto aislado en el ensayo de ciclación, confirmándose de este modo su estructura.



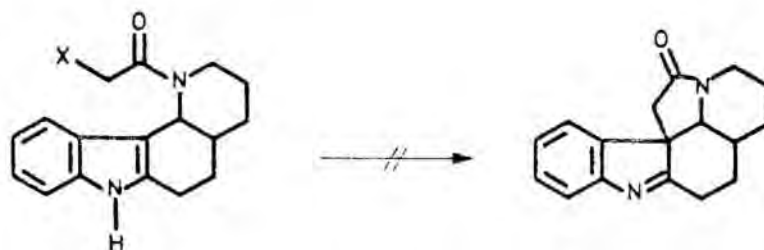
Para evitar los inconvenientes derivados del uso de la N,N-dimetilformamida como disolvente en los intentos de ciclación de la cloroacetamida 20, la reacción se repitió en disolución de dimetil sulfóxido. En este caso se obtuvo un material amorfo, de punto de fusión indefinido, derivado de la polimerización del compuesto.

Al igual que en nuestro caso, se han descrito ejemplos en los que la utilización de una metodología similar en la síntesis de alcaloides indólicos ha resultado

infructuosa. Así, el esqueleto fundamental de la akuamili-na⁹⁰ se intentó preparar, aunque sin resultados satisfactorios, por ciclación de una cloroacetamida en presencia de hidruro sódico como base.



Por otro lado, con posterioridad a los ensayos realizados en nuestro laboratorio acerca de la ciclación en medio básico de las cloroacetamidas 20 y 21, ha aparecido en la literatura química un trabajo en el que se expone el fallo de la ciclación en medio básico, bajo una gran variedad de condiciones experimentales, de haloacetamidas derivadas de un octahidropirido [3,2-c] carbazol en el contexto de la síntesis de estructuras pentacíclicas relacionadas con alcaloides indólicos del tipo Aspidosperma²⁹.



X = Cl 1) K₂CO₃ / DMF / 110°C
 2) Ag₂O / CH₃CN
 3) NaH, glyme
 4) NaI / K₂CO₃ / THF refl.
 5) PIRIDINA refl.

X = Br 1) n-Bu₃SnH / C₆H₆ / AIBN
 2) AgBF₄ / CH₂Cl₂
 3) Na₂CO₃ / DMF / 110°C

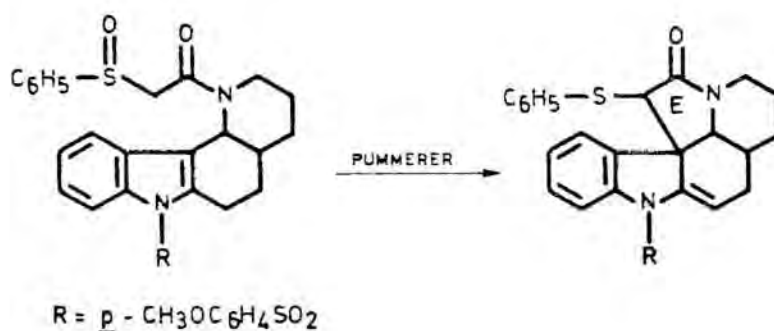
El conjunto de resultados obtenidos a partir de las cloroacetamidas 20 y 21 puso de manifiesto la necesidad de investigar un procedimiento alternativo para la construcción del anillo de cinco eslabones presente en los alcaloides pentacíclicos del tipo Strychnos.

4. APLICACION DE LA TRANSPOSICION DE PUMMERER A LA SINTESIS
DE ALCALOIDES INDOLICOS DEL TIPO STRYCHNOS

4.1. Aplicación de la transposición de Pummerer a la síntesis de alcaloides indólicos.

Tras los resultados obtenidos en los intentos de ciclación de la cloroacetamida 20, comentados en el capítulo anterior de la presente Memoria, nos planteamos la necesidad de estudiar un nuevo procedimiento para la preparación de estructuras pentacíclicas relacionadas con los alcaloides indólicos del tipo Strychnos que se basara asimismo en la formación del anillo E de cinco miembros en la última etapa de la síntesis.

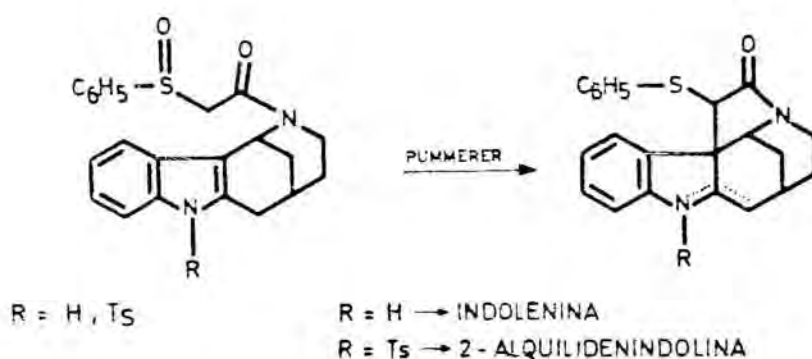
Uno de los métodos que se ha empleado en la síntesis de alcaloides indólicos pentacíclicos del tipo Aspidosperma a partir de estructuras tetracíclicas de octahidropirido [3,2-c]carbazol (véase el apartado 1.3 de la presente Memoria) utiliza la transposición de Pummerer de un sulfóxido aplicada a la ciclación sobre anillos aromáticos activados^{28,29,91,92}. Dicho método permite el cierre del anillo pentagonal E presente en estos alcaloides por formación, en la etapa clave de la síntesis, del enlace entre la posición 3 del indol y el carbono terminal de la cadena de dos átomos de carbono situada sobre el nitrógeno piperidínico.



De las diversas síntesis de alcaloides indólicos del tipo Aspidosperma basadas en el cierre del anillo

En las últimas etapas del proceso sintético, las que utilizan la transposición de Pummerer son, con diferencia, las que mejores resultados han proporcionado, habiéndose descrito rendimientos incluso del 90% para dicho proceso.

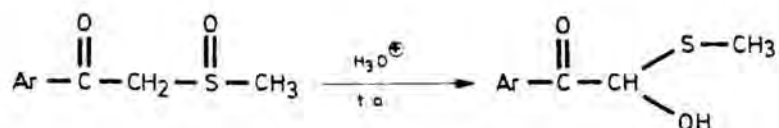
Ello nos estimuló a ensayar un procedimiento similar, basado en la transposición de Pummerer de un sulfóxido adecuado con ciclación sobre la posición 3 del indol, para la preparación de sistemas pentacíclicos relacionados con alcaloides del tipo Strychnos.



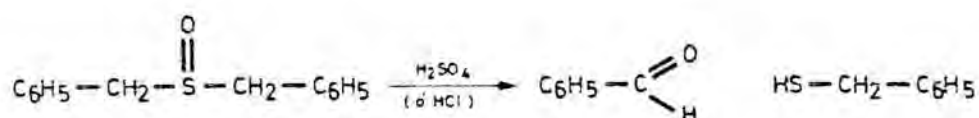
En general, la transposición de Pummerer de sulfóxidos que poseen al menos un protón en su posición α conduce al correspondiente sulfuro α -sustituido, siendo el resultado global del proceso la obtención de un compuesto en el que se ha producido la oxidación del átomo de carbono contiguo al sulfóxido y la reducción de éste a sulfuro⁹³⁻⁹⁵.

La transposición se produce con extraordinaria facilidad, incluso a temperatura ambiente, en sulfóxidos tales como β -disulfóxidos, β -cetossulfóxidos y β -sulfinil derivados de ácidos carboxílicos y de sus esteres.

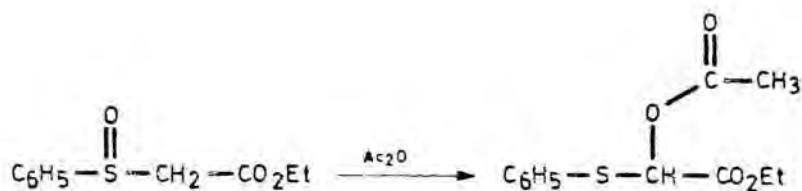
La reacción puede ser promovida por diversos agentes ácidos, tales como ácidos carboxílicos, sulfónicos o inorgánicos, en cuyo caso el compuesto que se obtiene es un hemitioacetal.



Dicho hemitioacetal puede evolucionar hacia los productos de hidrólisis, tal como sucede en la transposición de Pummerer del dibencil sulfóxido por la acción de los ácidos sulfúrico o clorhídrico.

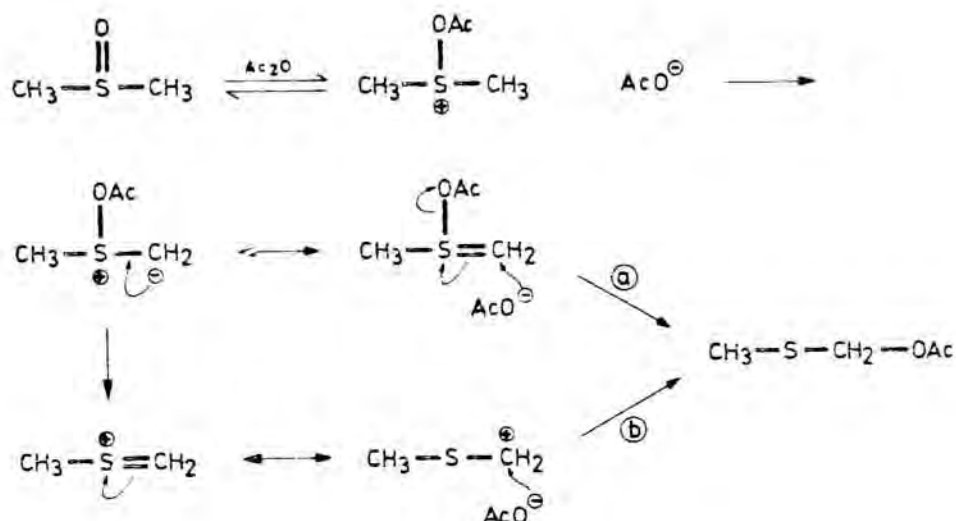


Cuando para promover la transposición de Pummerer de sulfóxidos se utilizan reactivos acilantes, tales como anhídridos de ácidos carboxílicos o halogenuros de acilo, el producto que se obtiene es un α -aciloxisulfuro.



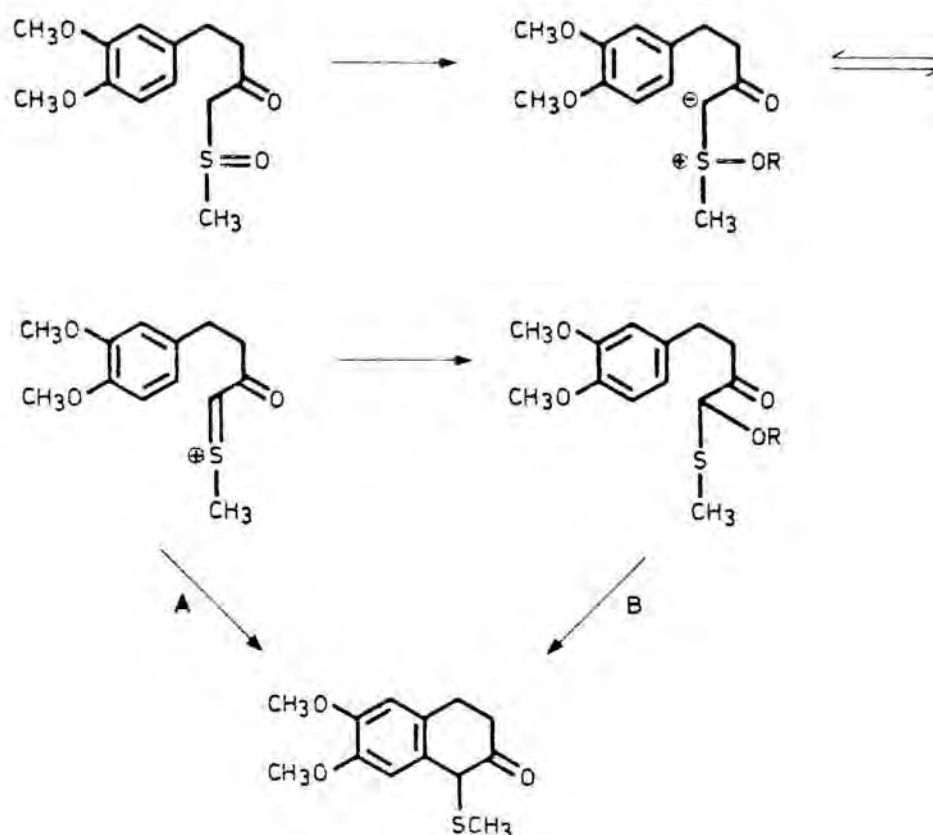
El mecanismo postulado para la transposición de Pummerer de un sulfóxido con un anhídrido puede describirse como sigue⁹⁶. En primer lugar se produce la acilación del oxígeno del sulfóxido seguida de abstracción del protón contíguo a la sal de sulfonio así generada, con formación del iluro correspondiente. A continuación se postulan dos posibles vías para la formación del producto final: a) ataque de un ión acetato sobre el átomo de carbono del iluro con pérdida simultánea del acetato presente sobre el átomo de azufre; b) pérdida del ión acetato a partir del iluro con formación de un carbocatión estabilizado por el par de electrones sin compartir del átomo de azufre, sobre el que seguidamente ataca como

nucleófilo el anión acetato antes eliminado. En ambos casos el producto resultante es el α -acetoxisulfuro correspondiente.

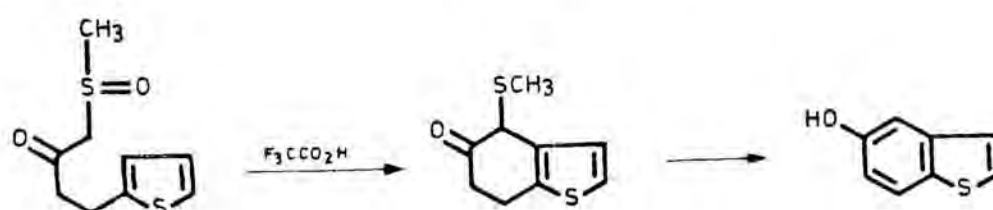


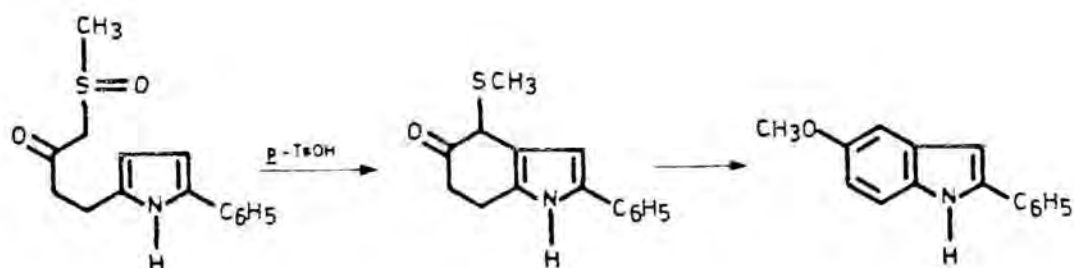
Como se puede observar, tanto si la reacción transcurre por una u otra vía, en la última etapa del proceso se produce el ataque del nucleófilo presente en el medio. Por ello, cuando en la misma molécula que contiene el sulfóxido existe un anillo aromático activado, éste puede competir en el ataque sobre el átomo de carbono electrófilo de la sal de sulfonio intermedia⁹⁷, formándose un enlace carbono-carbono entre la posición α del sulfóxido de partida y el anillo aromático (vía A), es decir se produce una ciclación. También se ha postulado que la ciclación puede ocurrir a partir del α -aciloxisulfuro resultante de la transposición de Pummerer, mediante desplazamiento nucleófilo del acetato por el núcleo aromático activado (vía B). La ciclación transcurre por una u otra vía dependiendo del núcleo aromático y del tipo de reactivo utilizado. Así, cuando el anillo aromático se halla poco activado, la vía que predomina es la B. Por otro lado, cuando en lugar de ácidos ($R=H$) se utilizan anhídridos ($R=\text{acilo}$), el mayor carácter nucleófilo de

un grupo aciloxilo en comparación con uno hidroxilo favorece la vía A.

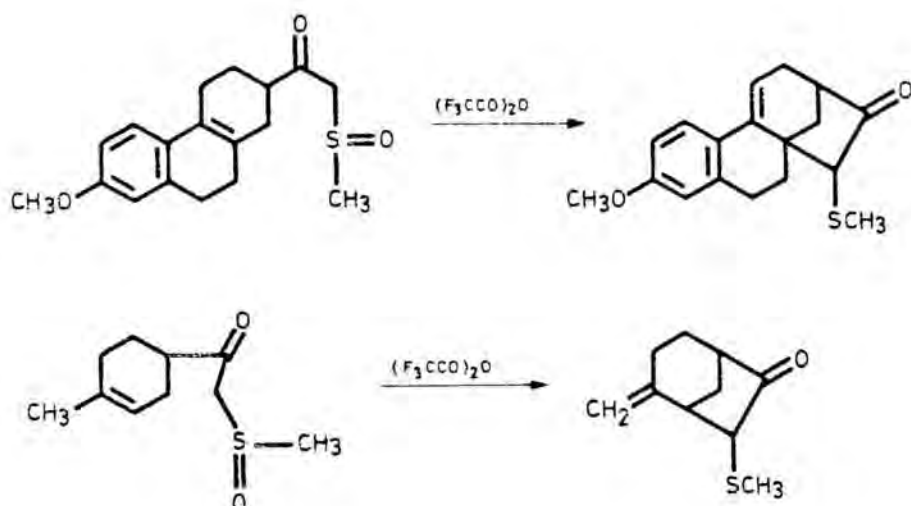


Mediante la transposición de Pummerer se han preparado derivados del naftaleno y del fenantreno a partir, respectivamente, de bencenos o naftalenos activados que contienen al mismo tiempo una cadena de 4-metilsulfinil-3-oxobutilo⁹⁷. La transposición se ha aplicado también a la preparación de heterociclos condensados tales como indoles, carbazoles y benzo[b]tiofenos⁹⁸.

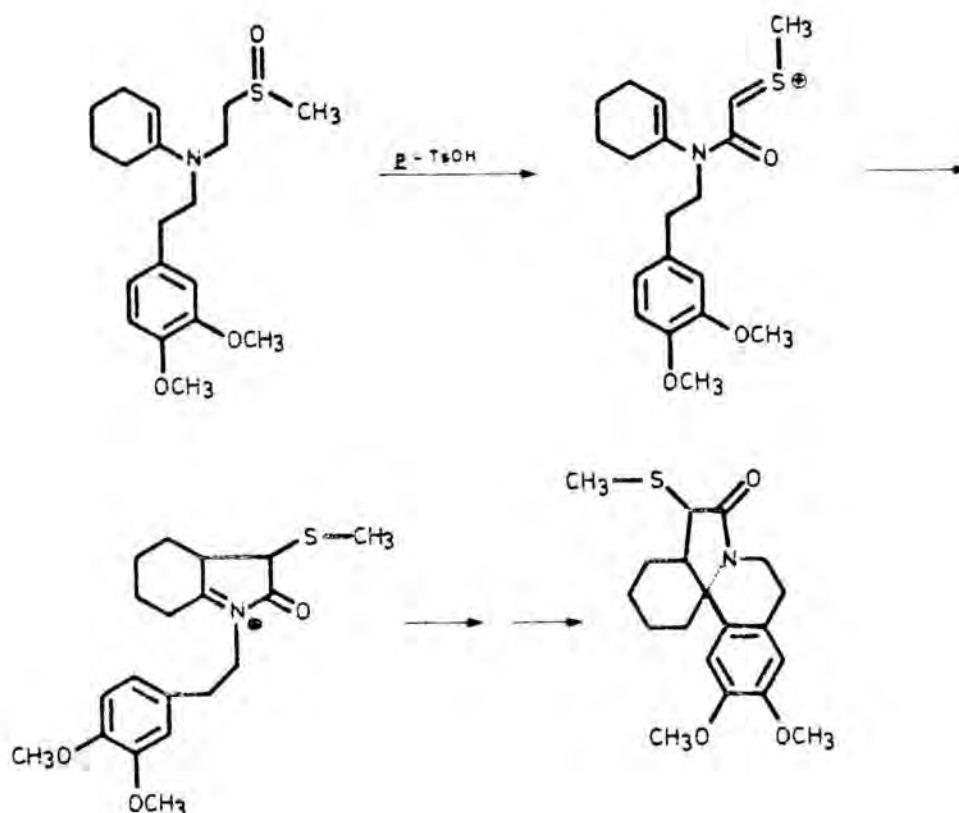




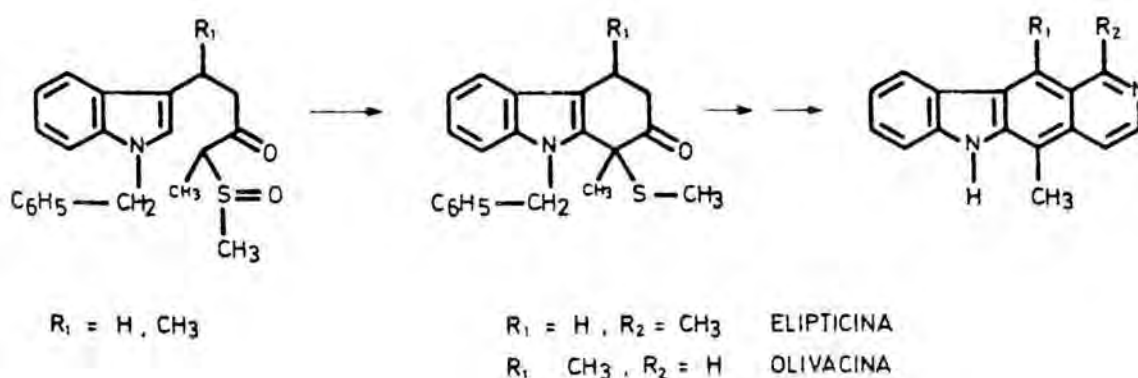
La transposición de Pummerer de β -cetosulfóxidos también ha recibido aplicación en la preparación de cetonas cíclicas a partir de compuestos que contienen simultáneamente un doble enlace carbono-carbono y una agrupación de β -cetosulfóxido⁹⁹. En estos casos el ataque electrófilo de la sal de sulfonio intermedia tiene lugar sobre el doble enlace del alqueno.



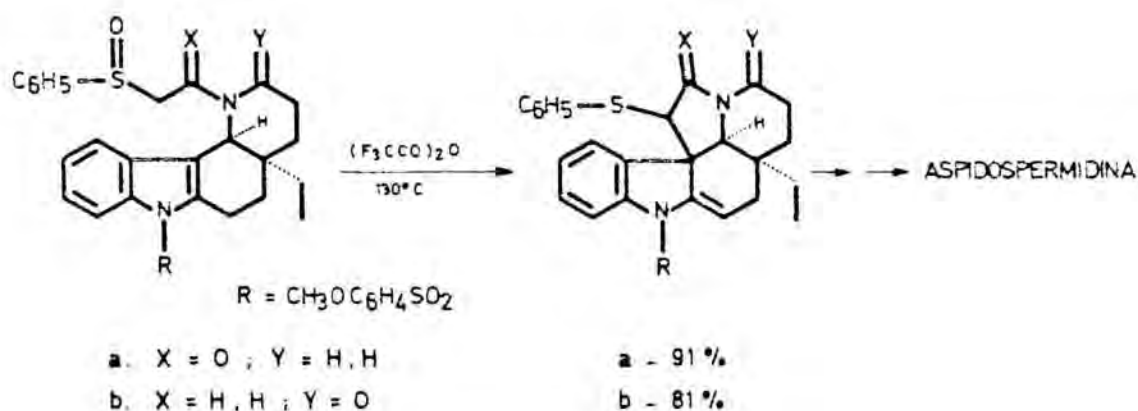
De manera similar, el esqueleto básico de los alcaloides del tipo Erythrina se ha preparado a través de una doble ciclación iniciada por el ataque del átomo de carbono nucleófilo de una N-acilenamina sobre el átomo de carbono electrófilo generado por transposición de Pummerer de un β -cetosulfóxido adecuado¹⁰⁰.



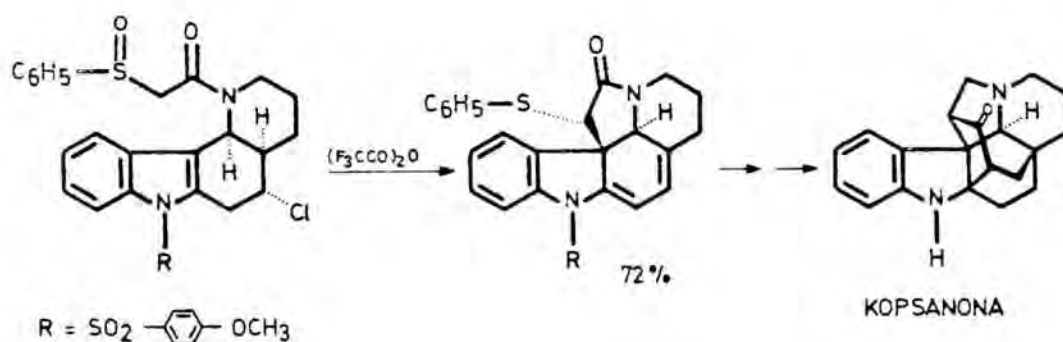
Por otro lado, la transposición de Pummerer se ha aplicado con éxito en la síntesis de algunos alcaloides indólicos, tales como la olivacina y la elipticina, cuyo núcleo fundamental es un pirido[4,3-*b*]carbazol¹⁰¹. La reacción se ha utilizado para la preparación del núcleo de carbazol presente en estos alcaloides, a partir de un indol conteniendo una cadena con una agrupación de β -ceto-sulfóxido adecuada, por ciclación sobre la posición 2 de dicho heterociclo.



Tal como se ha comentado anteriormente, la transposición de Pummerer constituye la etapa clave de varias de las síntesis de alcaloides indólicos del tipo Aspidosperma, en concreto del alcaloide pentacíclico aspidospermidina^{28a,29} y del heptacíclico kopsanona^{28b}. Su preparación fué efectuada brillantemente por P. Magnus y col. a partir de una estructura tetracíclica de octahidropirido[3,2-c]carbazol. En ambos casos el nitrógeno piperidínico del sistema se halla formando parte de una amida, ya sea de una (fenil-sulfinil)acetamida (carbonilo exocíclico) o bien de una lactama (carbonilo endocíclico)⁹².



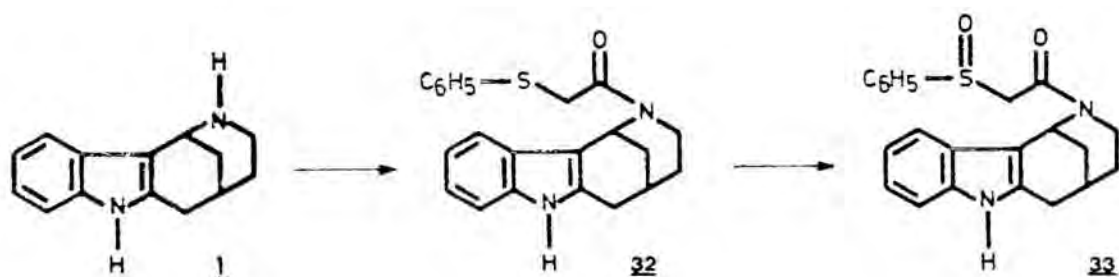
La misma metodología ha permitido la formación del anillo de pirrolidina presente en el complejo alcaloide kopsanona^{28b}.



4.2. Preparación de las (fenilsulfinil)acetamidas 33 y 35.

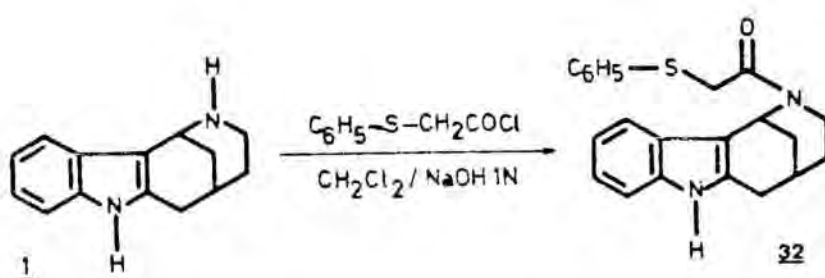
Dado que disponíamos de un método eficiente para la síntesis del sistema tetracíclico de hexahidro-1,5-metanoazocino [4,3-b] indol, era evidente que la manera más adecuada de incorporar los dos átomos de carbono conteniendo la funcionalización necesaria para efectuar la transposición de Pummerer, era preparar la (fenilsulfinil)acetamida de la amina 1.

El compuesto 33 se obtuvo en dos etapas, por acilación de la amina tetracíclica 1 con el cloruro del ácido (feniltio)acético, seguida de oxidación del sulfuro resultante 32 a sulfóxido.



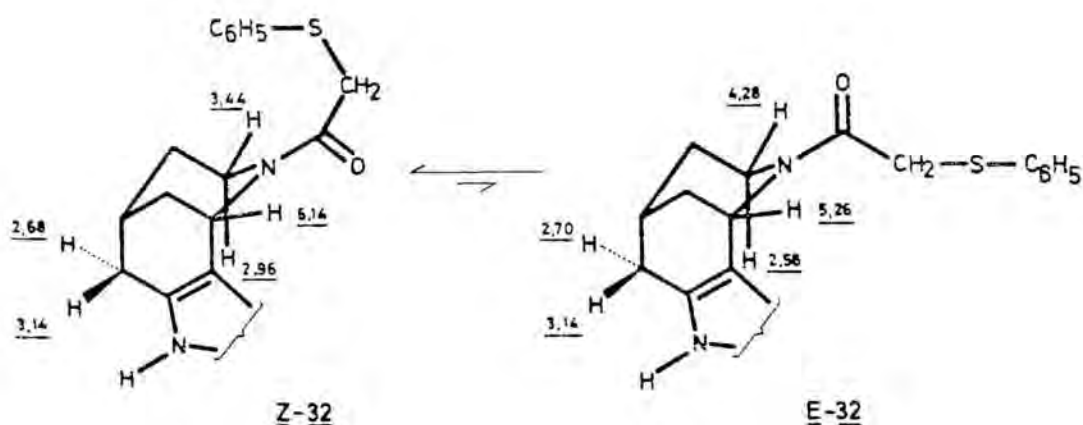
La preparación del cloruro de (feniltio)acetilo requerido para la acilación transcurrió con buen rendimiento por tratamiento del ácido (feniltio)acético con cloruro de tionilo, tal como se halla descrito en la bibliografía¹⁰².

Para la formación de la amida 32 se utilizó el método de Schotten-Baumann de acilación de aminas con un cloruro de ácido en un sistema bifásico de diclorometano-disolución de hidróxido sódico 1N. Los rendimientos obtenidos operando de esta manera fueron excelentes.



En el espectro de resonancia magnética nuclear de protón de la (feniltio)acetamida 32, debido a la existencia de dos isómeros rotacionales, se observa, como era de esperar, el desdoblamiento de las señales correspondientes a los protones de la posición contigua al átomo de nitrógeno de la amida, así como de las correspondientes al metileno de la cadena de (feniltio)acetamida.

En la siguiente figura se asignan las señales más significativas del espectro de la (feniltio)acetamida 32.

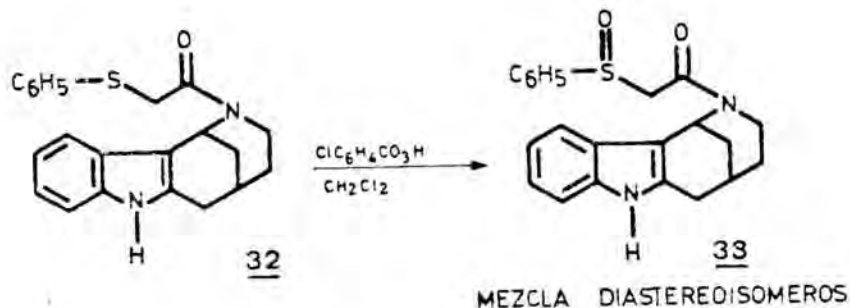


Para el rotámero Z el metileno situado entre el átomo de azufre y el carbono carbonílico aparece como un singlete a $\delta 3,64$, mientras que para el isómero rotacional E los protones de dicho metileno se muestran diastereotópicos, observándose como dos dobletes, a $\delta 4,01$ y $4,22$,

con una constante de acoplamiento de 14 Hz.

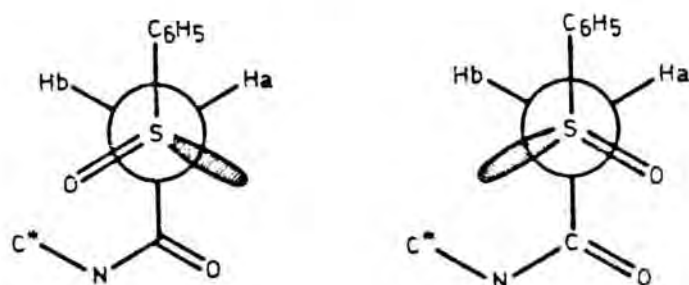
Al igual que en las cloroacetamidas 20 y 21 comentadas en el capítulo anterior, la posición en el espectro de la señal correspondiente al protón ecuatorial de la posición 1, en una zona en la que no existe interferencia con otras señales, permitió calcular una proporción relativa aproximada del 77% para el isómero rotacional Z. La mayor proporción de dicho rotámero es atribuible a que el oxígeno del carbonilo de la amida tiende a situarse en relación cis con respecto al más voluminoso de los sustituyentes sobre el átomo de nitrógeno.

Con el fin de obtener la (fenilsulfinil)acetamida 33 adecuada para llevar a cabo nuestro objetivo, era necesario oxidar a sulfóxido el sulfuro presente en el compuesto 32. Dicha transformación se realizó satisfactoriamente utilizando ácido m-cloroperbenzoico como reactivo oxidante.

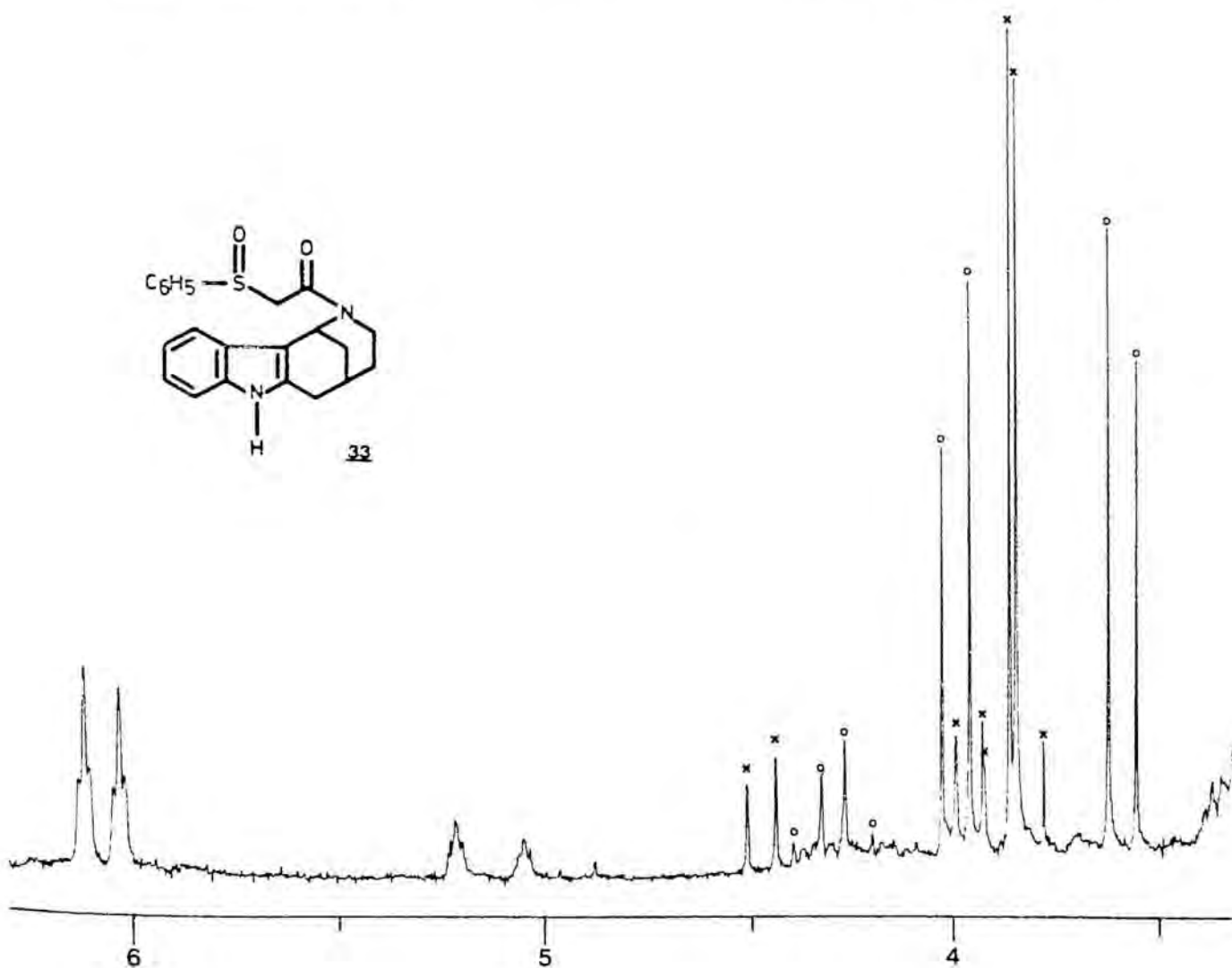
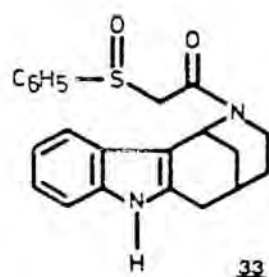


Esta transformación introduce un nuevo centro quiral en la molécula ya que, como es bien conocido, debido a la disposición piramidal de los enlaces de un sulfóxido en el espacio, la existencia de dos sustituyentes distintos sobre el átomo de azufre convierte a éste en un centro asimétrico. En consecuencia son posibles dos pares de diastereoisómeros para la (fenilsulfinil)acetamida 33, que se pusieron claramente de manifiesto en el espectro de resonancia magnética nuclear de protón (200 MHz). A su vez, para cada diastereómero se observan dos rotámeros

debido a la rotación restringida alrededor del enlace carbono-nitrógeno de la amida.



Como puede observarse en la siguiente figura del espectro de resonancia magnética nuclear de protón de la mezcla de estereoisómeros de 33, para el protón metínico de la posición 1 aparecen cuatro tripletes aparen-



tes (dos rotámeros para cada uno de los diastereoisómeros), mientras que para los protones diastereotópicos del metileno de la cadena de acetamida aparecen cuatro sistemas AB.

La integración de los triplete's aparentes correspondientes al protón de la posición 1 puso de manifiesto que se trataba de una mezcla prácticamente equimolecular, predominando para cada diastereoisómero el rotámero Z (para una discusión más detallada de la asignación de los rotámeros E y Z, véase el apartado 3.2 de la presente Memoria).

En el espectro infrarrojo del compuesto 33 se observa una banda de absorción a 1045 cm^{-1} debida a la vibración de tensión del enlace $S=O$, lo que confirma la presencia de este grupo funcional en la molécula.

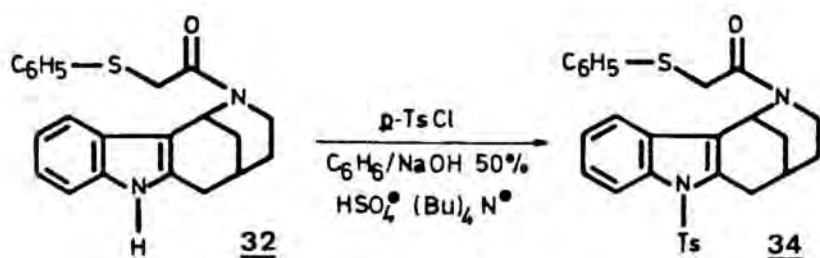
Dado que la separación de los diastereoisómeros era innecesaria desde el punto de vista sintético, la anterior mezcla de sulfóxidos 33 se utilizó en la siguiente etapa del proceso sin previa separación.

Tal como se expone en los siguientes apartados del presente capítulo, los resultados obtenidos en la transposición de Pummerer de la (fenilsulfinil)acetamida 33 hicieron patente la necesidad de proteger el núcleo de indol de la misma con objeto de conferir una mayor estabilidad al sistema.

Con este fin se decidió preparar el tosil derivado 34 por reacción entre la (feniltio)acetamida 32 y cloruro de tosilo en un sistema bifásico de benceno-disolución acuosa de hidróxido sódico al 50%, empleando hidrogenosulfato de tetrabutilamonio como catalizador de transferencia de fase¹⁰³.

La tosilación no se efectuó sobre la (fenilsulfinil)acetamida 33 anteriormente preparada dado que es conocido que los sulfóxidos reaccionan con los cloruros de ácidos sulfónicos para dar transposición de Pummerer.

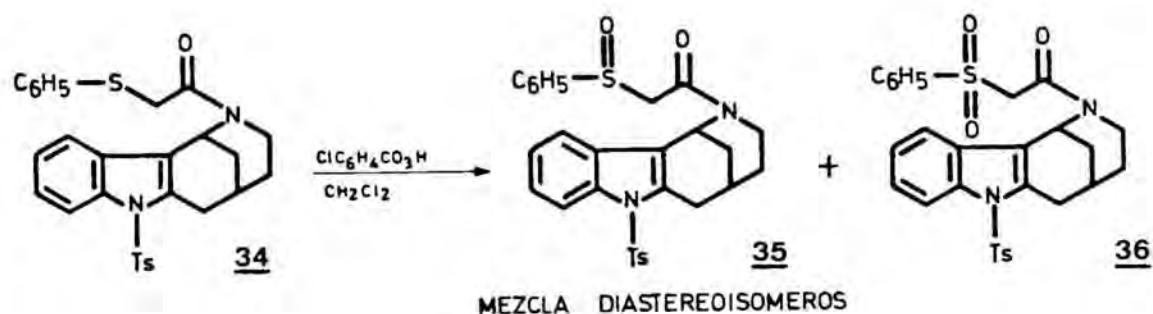
Operando en aquéllas condiciones, el derivado tosilado 34 se obtuvo con excelentes rendimientos.

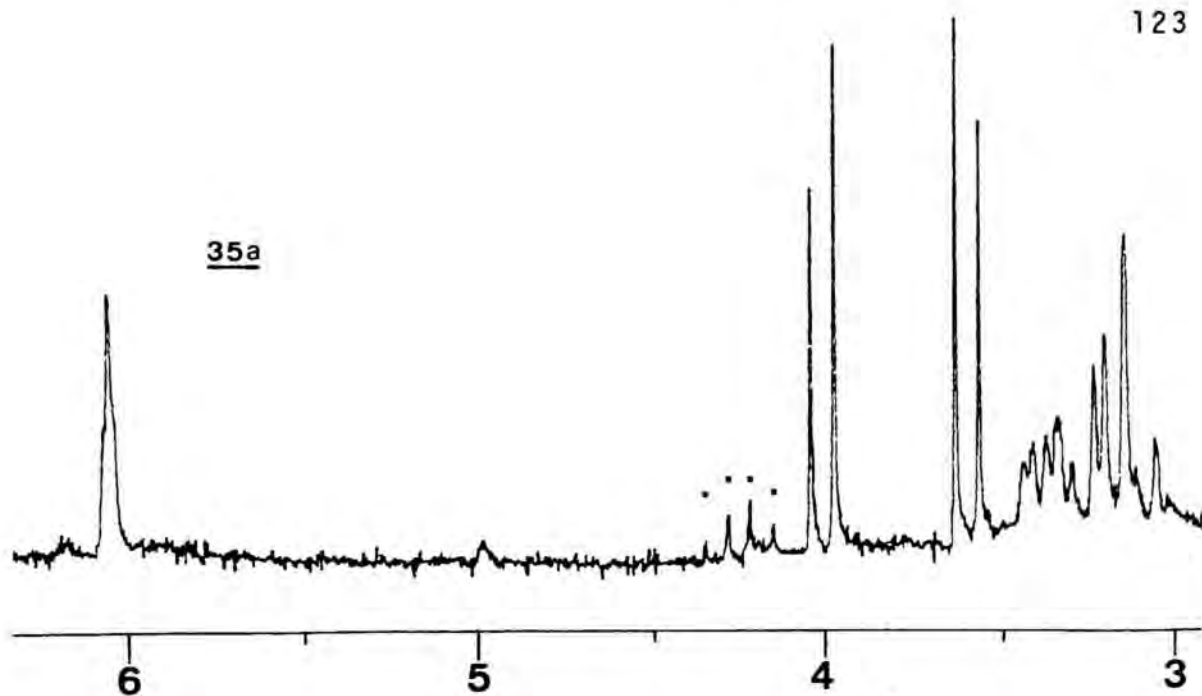
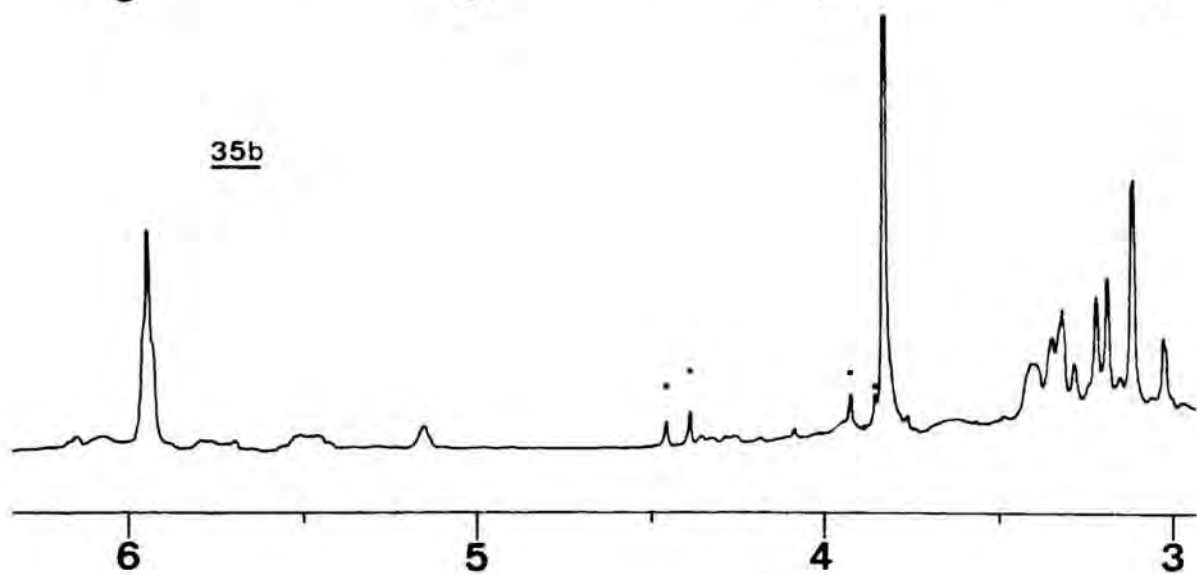
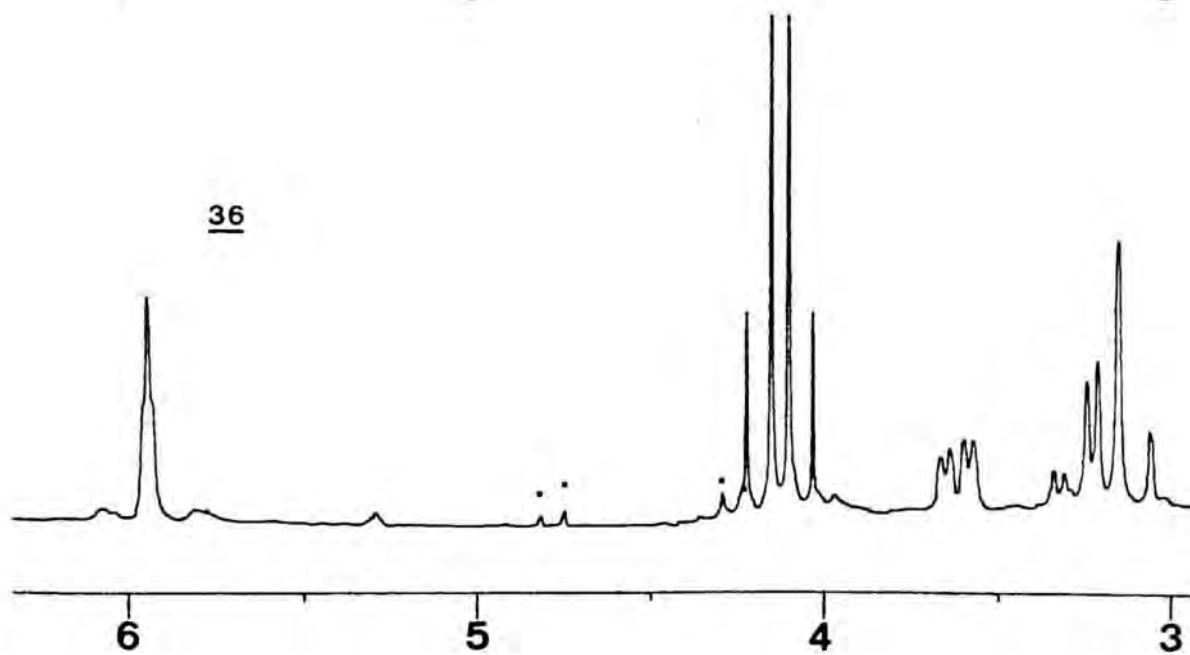


La incorporación del sustituyente tosilo se puso de manifiesto por las absorciones a 1170 y 1370 cm^{-1} en el espectro infrarrojo de 34 y por el singulete a $\delta 2,33$ atribuible al metilo unido al anillo aromático en el espectro de resonancia magnética nuclear de protón. El desplazamiento químico de los protones de la posición 1 y del metileno contíguo al carbonilo de amida se indican en la tabla que se adjunta al final del presente apartado.

La tosilación del nitrógeno indólico provoca una considerable disminución de la proporción del rotámero E, pudiéndose calcular, de nuevo a partir de la integración de las señales correspondientes al protón de la posición 1, que en este caso el equilibrio rotacional se halla desplazado hacia el rotámero Z aproximadamente en un 95%.

La posterior oxidación del compuesto 34 en las condiciones que habíamos utilizado en la serie no tosilada, condujo con buen rendimiento a una mezcla diastereomérica, prácticamente equimolecular (proporción calculada por espectroscopía de resonancia magnética nuclear) de los sulfóxidos 35, junto con una pequeña proporción del producto de sobreoxidación, la sulfona 36.



35a35b36

En este caso, los dos diastereoisómeros de 35 se separaron por cromatografía en columna, aunque no fué posible la determinación de la configuración relativa del nuevo centro quiral creado por el sulfóxido.

La identidad de la sulfona 36 se confirmó por tratamiento prolongado de la mezcla de sulfóxidos 35 con un exceso de ácido m-cloroperbenzoico. El producto así obtenido mostró el mismo R_f en cromatografía en capa fina y coincidió en sus datos espectroscópicos con el obtenido como minoritario durante la preparación de los sulfóxidos 35. En su espectro infrarrojo, además de las bandas a 1170 y 1370 cm⁻¹ correspondientes a las vibraciones de tensión de la sulfonamida, se observan absorciones características de sulfonas a 1160 y 1320 cm⁻¹.

En la página anterior se muestra la zona del espectro de resonancia magnética nuclear de protón más significativa de los dos diastereoisómeros del sulfóxido 35 y de la sulfona 36.

La integración de la señal correspondiente al protón de la posición 1, en cabeza de puente, puso de manifiesto que en estos compuestos la proporción relativa del isómero rotacional Z era aproximadamente del 95%.

En la tabla de la página siguiente se muestra la asignación de las señales más significativas del espectro de resonancia magnética nuclear de los compuestos cuya obtención se ha descrito en el presente capítulo.

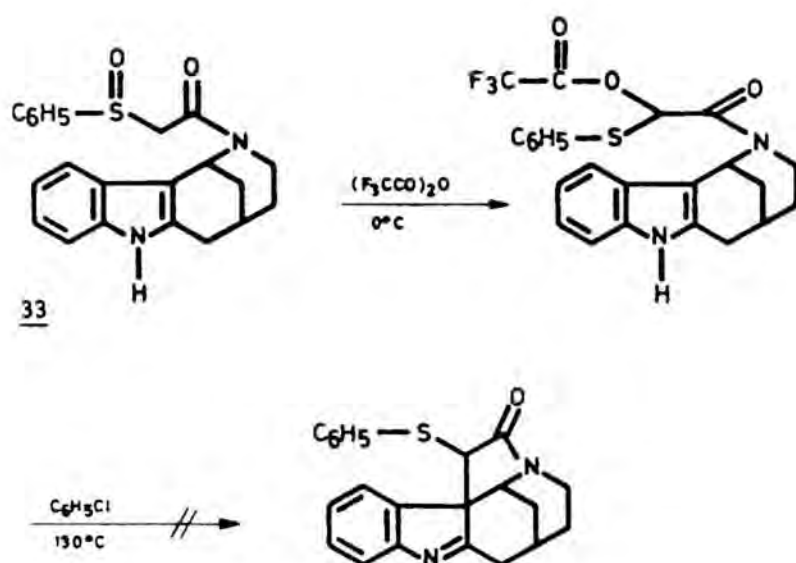
Compuesto número	$C_1-H^{(a)}$		$O=C-CH_2^{(b)}$	
	rotámero <u>Z</u>	rotámero <u>E</u>	rotámero <u>Z</u>	rotámero <u>E</u>
32	6,14	5,26	3,64(s)	4,01 y 4,22
33a	6,14	5,06	3,60 y 4,01	4,25 y 4,35
33b	6,04	5,22	3,82 y 3,88	3,95 y 4,46
34	6,02	5,16	3,62(s)	3,94 y 4,12
35a	6,06	5,00	3,60 y 4,00	4,20 y 4,31
35b	5,94	5,14	3,83(s)	3,88 y 4,42
36	5,94	5,28	4,08 y 4,16	4,26 y 4,78

(a) Triplete aparente.

(b) Excepto cuando se indica lo contrario, los dos valores del desplazamiento químico corresponden a cada uno de los dos dobletes del sistema AB originado por los protones considerados, cuya constante de acoplamiento es de 14 Hz en todos los casos.

4.3. Transposición de Pummerer de la (fenilsulfinil)acetamida 33.

Para la formación del anillo E presente en los alcaloides pentacíclicos del tipo Strychnos aplicando la transposición de Pummerer de sulfóxidos a partir de la (fenilsulfinil)acetamida 33, inicialmente se ensayaron las condiciones experimentales descritas en la bibliografía para la síntesis de alcaloides del tipo Aspidosperma, es decir, adición de anhídrido trifluoroacético sobre una disolución mantenida a 0°C del sulfóxido 33 en diclorometano, seguida de calefacción a reflujo de clorobenceno.



En tales condiciones, tras la adición del anhídrido sobre el β -cetossulfóxido, la formación del α -trifluoroacetoxisulfuro resultante de la transposición de Pummerer es rápida, incluso a baja temperatura. La posterior elevación de la temperatura favorece la eliminación del grupo trifluoroacetoxilo, con formación de una sal de sulfonio (carbocatión estabilizado por el átomo de azufre contiguo). El átomo de carbono electrófilo así generado conduciría,

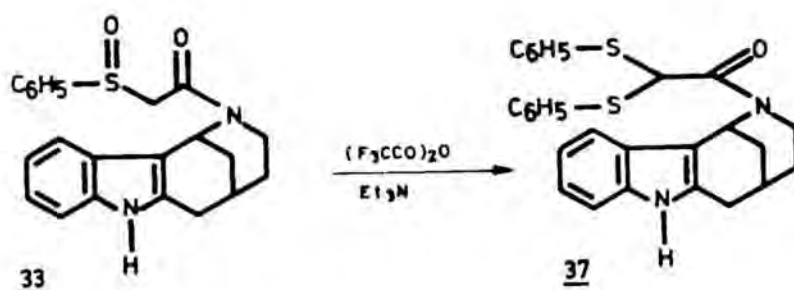
por ataque sobre la posición 3 del indol, al esqueleto pentacíclico deseado.

Sin embargo, en nuestro caso, tras la adición del anhídrido trifluoroacético sobre una disolución del sulfóxido 33 en diclorometano a 0°C se observó la formación de un material polimérico, de color verde intenso, insoluble en el medio de reacción, del que no pudo aislarse ningún compuesto identificable.

El fallo en la anterior reacción se atribuyó a que el pH fuertemente ácido del medio provocaba la descomposición del sistema de 2-acilhexahidro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol presente en 33 que, como ya se ha comentado anteriormente, es inestable en dichas condiciones.

Con el fin de evitar este inconveniente se decidió realizar un nuevo ensayo en presencia de una base tal como la trietilamina. Para ello se utilizó el mismo procedimiento de la vez anterior, pero añadiendo cantidades equimoleculares de la base y del anhídrido trifluoroacético al medio de reacción.

En los dos ensayos realizados (uno a temperatura ambiente y otro calentando durante cuatro horas a la temperatura de reflujo del benceno) se detectó la formación de un nuevo compuesto, el mismo en ambos casos, que resultó ser inestable y que tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice se identificó como el ditioacetal 37.



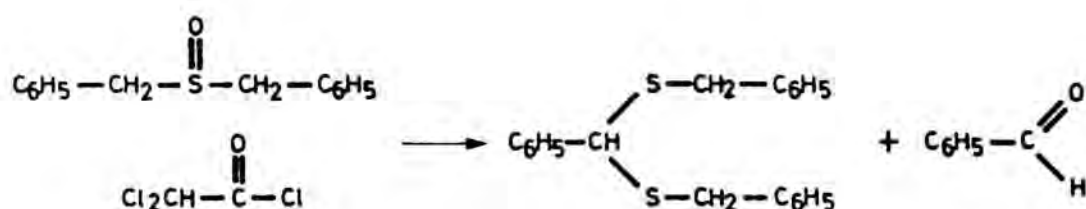
La caracterización del compuesto 37 se realizó a partir de su espectro de resonancia magnética nuclear de protón (200 MHz), cuyos aspectos más significativos son los siguientes:

a) Señales en la zona alifática del mismo, en especial un triplete aparente a $\delta 6,06$ asignable al protón de la posición 1, características de las estructuras tetracíclicas que se estudian y que indicaban que el sistema de hexahidro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol permanecía inalterado. Ello puso de manifiesto que la ciclación no había tenido lugar ya que, en tal caso, cabría esperar un desplazamiento a campos más altos para el protón de la posición 1 y una modificación del resto de señales correspondientes a los protones alifáticos del compuesto.

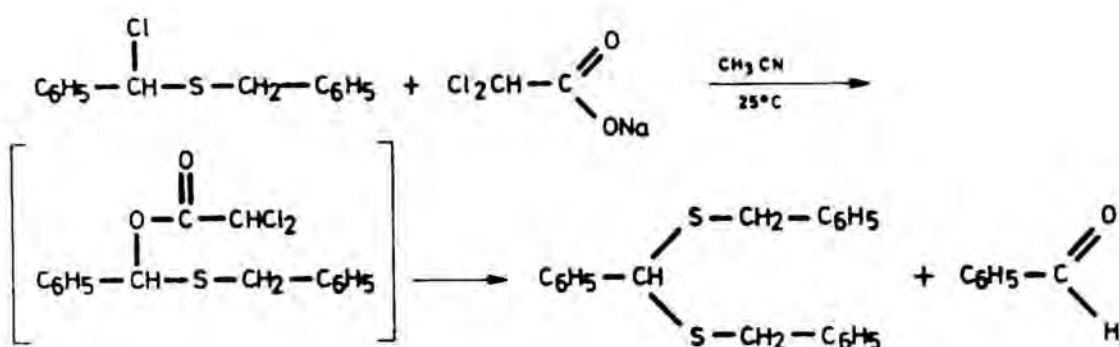
b) Ausencia de señales en la zona comprendida entre $\delta 3,5-4,0$ asignables al metileno situado entre el carbonilo de amida y el átomo de azufre. Ello indicaba que la transposición sí había tenido lugar, aunque la ciclación no se hubiese producido.

c) Finalmente, la existencia de un singulete a $\delta 4,93$, atribuible al protón α con respecto al carbonilo y a los dos átomos de azufre, junto con el aumento de la integración relativa de los protones aromáticos con respecto a los de la zona alifática en comparación con otros productos de la serie, permitió establecer sin ambigüedad que el compuesto obtenido se trataba del ditioacetal 37.

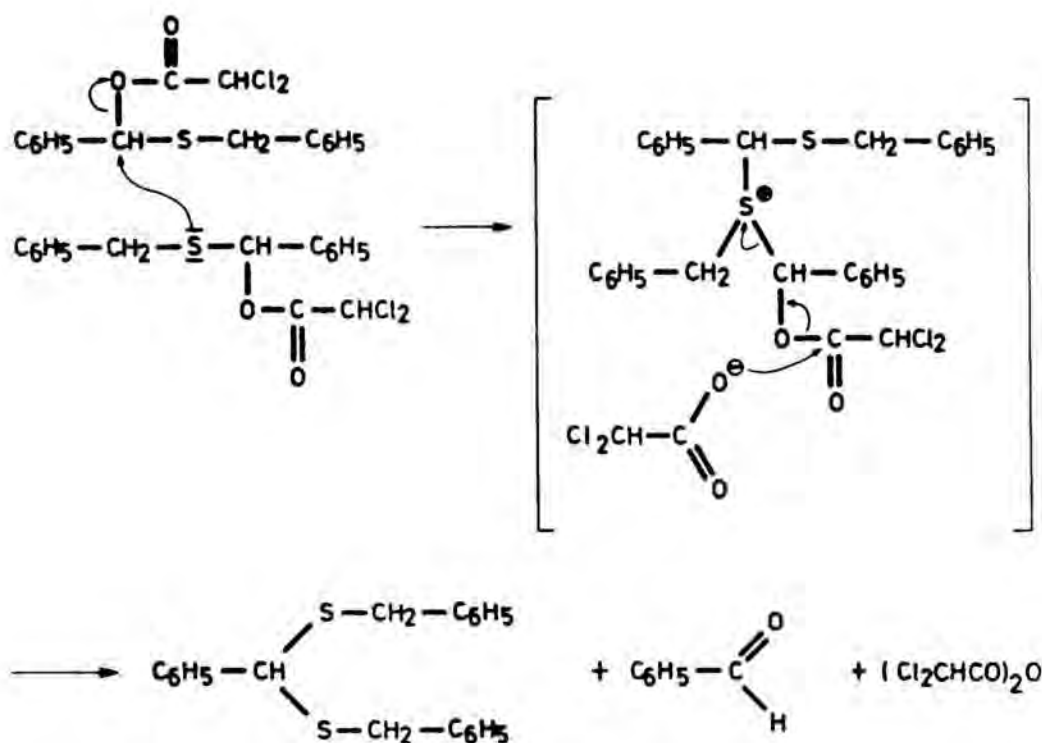
La formación de ditioacetales en lugar de α -aciloxisulfuros en la transposición de Pummerer de sulfóxidos ya había sido observada con anterioridad¹⁰⁴. Así, el tratamiento del dibencil sulfóxido con cloruro de dicloroacetilo a 25°C conduce a una mezcla de benzaldehído y de su correspondiente dibencilditioacetal con un rendimiento del 91%.



El ditionoacetal así obtenido procedería del α -acil-oxisulfuro inicialmente formado en la transposición de Pummerer ya que, cuando dicho compuesto se intentó preparar a través de una vía unívoca, de nuevo se aisló el mismo ditionoacetal del benzaldehído.

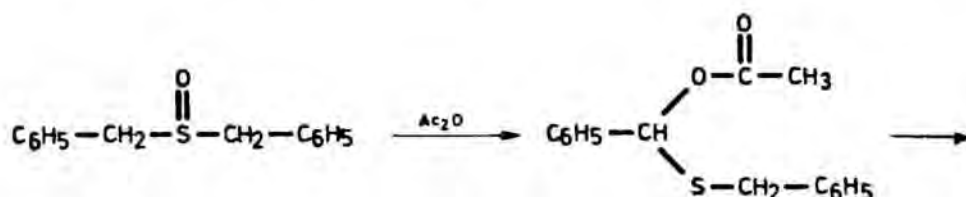


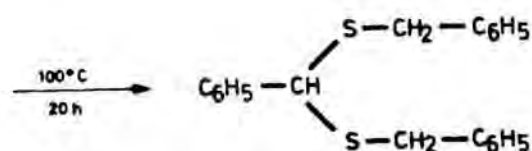
El mecanismo postulado para la transformación espontánea, en determinados casos, del α -aciloxisulfuro resultante de la transposición de Pummerer en un ditionoacetal implicaría el ataque nucleófilo del par de electrones sin compartir del átomo de azufre de una molécula del α -aciloxisulfuro inicialmente formado, sobre el átomo de carbono que posee un grupo saliente aciloxilo de otra molécula de α -aciloxisulfuro. La sal de sulfonio así generada evolucionaría hacia el ditionoacetal por ataque de un ión acetato sobre el carbonilo del grupo ester presente en dicha sal de sulfonio.



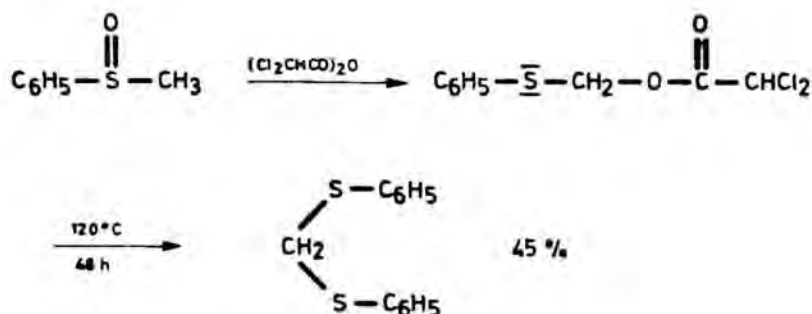
Así pues, la formación de ditionoacetales está en relación directa con el carácter nucleófilo del grupo aciloxilo en α del sulfuro. Cuanto mayor sea aquél, con mayor facilidad se producirá el ataque nucleófilo del azufre y, por lo tanto, la formación de un ditionoacetal.

Ello se pone claramente de manifiesto cuando se compara el comportamiento del dibencil sulfóxido ya sea en presencia de cloruro de dicloroacetilo o bien de anhídrido acético. Contrariamente a lo que sucede con la utilización del primero de estos reactivos, el tratamiento a temperatura ambiente de dicho sulfóxido con anhídrido acético conduce al correspondiente α -acetoxi-sulfuro¹⁰⁵. No obstante, la posterior calefacción del mismo proporciona el correspondiente ditionoacetal¹⁰⁴.



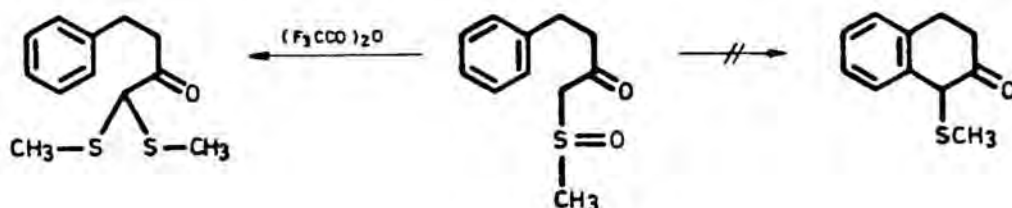


Por otra parte, si bien el tratamiento del fenil metil sulfóxido con anhídrido dicloroacético a temperatura ambiente proporciona el α -dicloroacetoxisulfuro resultante de la transposición de Pummerer, la posterior calefacción (120°C) convierte a éste en el correspondiente ditionoacetato¹⁰⁴.



Los anteriores resultados ponen de manifiesto que, en la transposición de Pummerer de sulfóxidos, la obtención de un ditionoacetato o de un α -aciloxisulfuro depende de la estructura del sulfóxido y del reactivo utilizado. El uso de anhídridos o de halogenuros de acilo que originan buenos grupos salientes, tales como los derivados del ácido dicloroacético, o la existencia de determinados sustituyentes en el átomo de carbono contiguo al sulfóxido sobre el que se produce la transposición, tales como un fenilo o un carbonilo¹⁰⁶, que exalten el carácter nucleófilo del sustituyente aciloxilo presente sobre dicho carbono, favorecen la formación de ditionoacetatos.

Por otro lado, la formación de ditioacetales se ha observado también en los intentos de aplicar la transposición de Pummerer a la ciclación de β -cetosulfóxidos sobre anillos aromáticos^{97,98}.



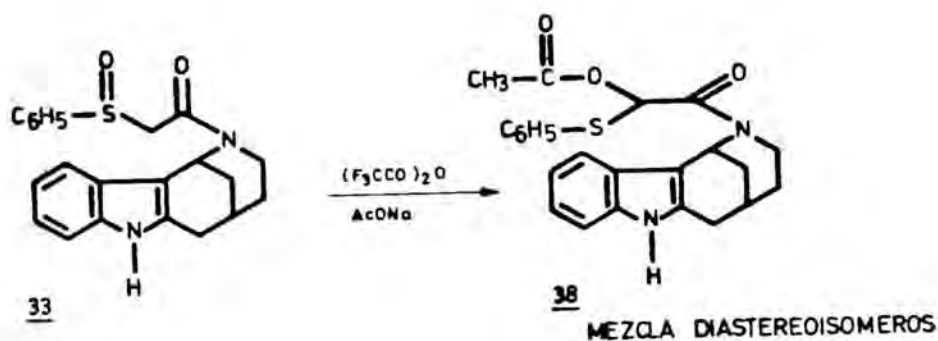
En este caso, la formación de un ditioacetal puede atribuirse a la débil capacidad como nucleófilo del anillo bencénico no activado. De esta forma, tras el tratamiento del sulfóxido de la figura con anhídrido trifluoroacético, el α -trifluoroacetoxisulfuro inicialmente formado en el proceso evoluciona hacia el ditioacetal. Tal como se ha comentado en la introducción del presente capítulo, cuando el anillo bencénico se halla activado por la presencia de sustituyentes metoxilo, la ciclación al correspondiente tetrahidronaftaleno ocurre con facilidad sin que se detecte la formación de ditioacetales.

Por todo lo anterior, el resultado obtenido en la transposición de Pummerer de la (fenilsulfinil)acetamida 33 por la acción del anhídrido trifluoroacético en presencia de una base puso de manifiesto que la transposición sí había tenido lugar, pero que el intermedio α -trifluoroacetoxisulfuro resultante de la misma evolucionaba hacia el ditioacetal 37 en lugar de experimentar ciclación sobre el núcleo indólico.

Debido al bajo rendimiento de la anterior reacción como consecuencia de la inestabilidad del compuesto 37 y la formación de abundantes subproductos y, por otro lado, con el fin de estudiar más a fondo el comportamiento del compuesto 33 en unas condiciones de transposición

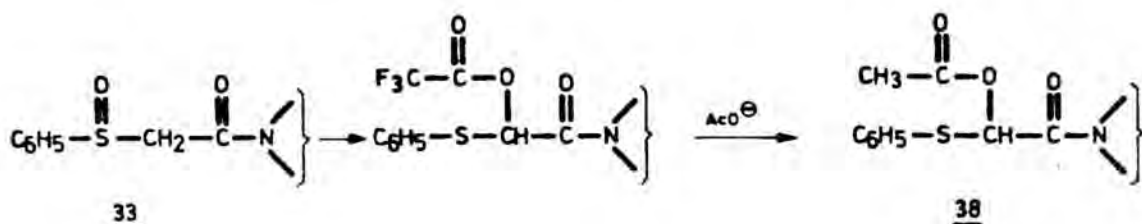
de Pummerer distintas a las comentadas, nos planteamos efectuar un nuevo ensayo, de nuevo en medio básico para obviar el problema de la inestabilidad del sistema de 2-acilhexahidro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol en el medio ácido de la reacción, aunque utilizando acetato sódico como base¹⁰⁷ en vez de trietilamina.

Para dicho ensayo se utilizaron condiciones similares a las empleadas anteriormente, es decir, adición a 0°C del anhídrido trifluoroacético sobre una disolución del sulfóxido 33 en diclorometano conteniendo un exceso de acetato sódico, seguida de adición de un disolvente de mayor punto de ebullición tal como benceno o clorobenceno y elevación de la temperatura. Operando de esta manera, en los dos ensayos realizados se observó la formación de un nuevo compuesto (mezcla de diastereoisómeros), distinto del ditioacetal 37 anteriormente obtenido, que al igual que aquél resultó inestable y de difícil manejo experimental y que se identificó como el α -acetoxisulfuro 38.



La formación del α -acetoxisulfuro 38 puede interpretarse considerando que el α -trifluoroacetoxisulfuro inicialmente formado en la transposición de Pummerer es atacado por el nucleófilo presente en exceso en el medio, es decir el ión acetato, en vez de por el núcleo aromático indólico. A diferencia de lo que ocurre en el caso del intermedio α -trifluoroacetoxisulfuro, el α -acetoxisulfuro

así generado no evoluciona hacia el ditioacetal correspondiente debido al menor carácter nucleófilo de un grupo acetoxilo en comparación con uno trifluoroacetoxilo. No obstante, contrariamente a lo que se pretendía, la ciclación no tuvo lugar.



Pese a la inestabilidad de los α -acetoxisulfuros 38, la anterior mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y, aunque aquéllos no consiguieron aislarse en forma pura, se obtuvieron dos fracciones cuyo espectro de resonancia magnética nuclear de protón (200 MHz) demostró que consistían en mezclas enriquecidas en uno de los diastereoisómeros del compuesto 38. Los datos más significativos en dichos espectros de resonancia fueron:

a) Existencia en ambos espectros de dos señales que, por su multiplicidad y desplazamiento químico, pueden atribuirse al protón de la posición 1, en cabeza de puente, del sistema de 2-acilhexahidro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol, en cada uno de sus dos rotámeros. Ello puso de manifiesto, como en otros casos, que la deseada ciclación no había tenido lugar.

b) Ausencia de señales atribuibles a los protones del metileno de la cadena de (fenilsulfinil)acetamida, lo cual indicaba que la transposición de Pummerer sí había tenido lugar, aunque la ciclación no se hubiese producido.

c) Presencia de señales atribuibles al metilo del grupo acetoxilo así como al protón metínico contiguo al carbonilo de la amida, que constituyeron la clave para

la elucidación estructural del compuesto 38.

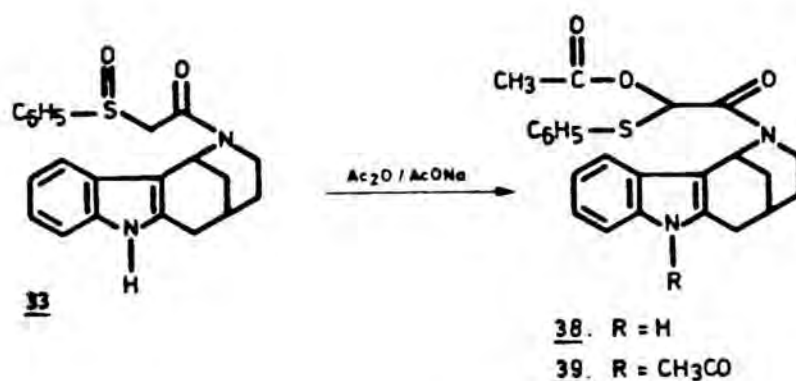
A continuación se tabulan los valores del desplazamiento químico de algunas de las anteriores señales.

Diastereómero	$C_1-H^{(a)}$		$CH_3-CO^{(b)}$		$CH-CON^{(b)}$	
	rotámero		rotámero		rotámero	
	<u>Z</u>	<u>E</u>	<u>Z</u>	<u>E</u>	<u>Z</u>	<u>E</u>
<u>38a</u>	6,06	5,38	2,14	2,17	6,40	6,76
<u>38b</u>	5,97	5,45	2,12	2,21	6,36	6,97

(a) Triplete aparente.

(b) Singulete.

Confirmando la anterior asignación estructural, el tratamiento de la (fenilsulfinil)acetamida 33 con un gran exceso de anhídrido acético en presencia de acetato sódico rindió una mezcla de diastereoisómeros idéntica a la obtenida en el anterior ensayo con anhídrido trifluoroacético y acetato sódico. En este caso, en la mezcla de reacción se detectaron también los correspondientes derivados acetilados sobre el nitrógeno indólico 39, asimismo en forma de una mezcla diastereomérica, que se pusieron de manifiesto por la presencia de dos singuletes, a δ 2,76 y 2,78, atribuibles al grupo metilo del N-acetilindol, en el espectro de resonancia magnética nuclear de protón.



En relación con este último ensayo, merece destacarse que la utilización de anhídrido acético en lugar de trifluoroacético hace innecesaria la adición de una base al medio de reacción debido a la menor acidez del ácido acético generado en el proceso. En efecto, al calentar el α -cetossulfóxido 33 en presencia exclusivamente de anhídrido acético se obtuvo un resultado análogo al expuesto en el párrafo anterior, a diferencia de lo observado cuando el mismo compuesto 33 se trató con anhídrido trifluoroacético en ausencia de base, ensayo en el que sólo se obtuvieron productos de degradación.

Finalmente, puesto que el intermedio α -acetoxisulfuro 38 puede considerarse como un precursor de la sal de sulfonio cuya ciclación sobre la posición 3 del indol conduciría al esqueleto pentacíclico de los alcaloides del tipo Strychnos y que la acetilación del nitrógeno indólico no interferiría nuestros propósitos, decidimos realizar un nuevo ensayo con anhídrido acético a elevada temperatura.

Pretendíamos con ello comprobar si la utilización de condiciones de reacción más drásticas facilitarían la eliminación del grupo acetoxilo del α -acetoxisulfuro formado en el proceso, haciendo posible con ello la ciclación sobre el indol.

Sin embargo, cuando el sulfóxido 33 se trató con anhídrido acético (exceso) en nitrobenzono a la temperatura de reflujo de este disolvente, el producto resultante de la reacción no fué el esperado, sino que en su lugar

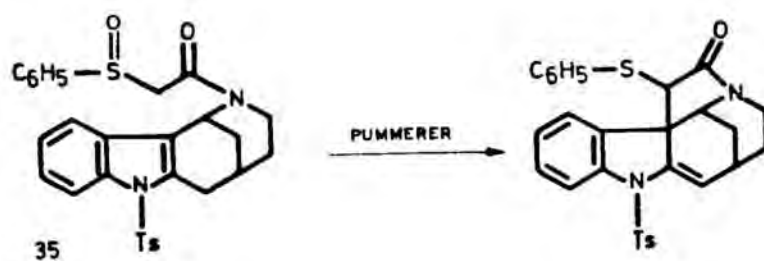
se obtuvo una mezcla de carbazoles procedentes de la ruptura del enlace indol-C/N de los α -acetoxisulfuros 38 y 39 inicialmente formados en la transposición, seguida de aromatización de los dihidrocarbazoles resultantes.

La formación de carbazoles a partir de N-acil derivados del sistema de hexahidro-1,5-metanoazocino[4,3-b] indol es un proceso que ha sido repetidamente observado a lo largo del presente trabajo^{48,49}, por lo que la anterior mezcla de reacción no se estudió con mayor profundidad.

En resumen, de los resultados obtenidos en las anteriores reacciones puede concluirse que, cuando el reactivo utilizado en la transposición de Pummerer del sulfóxido 33 es el anhídrido acético, el intermedio α -acetoxisulfuro no es lo suficientemente reactivo como para que se produzca la ciclación sobre la posición 3 del indol, con lo que dicho intermedio no evoluciona o, cuando se eleva la temperatura con el fin de facilitar el proceso, la fragmentación del sistema de hexahidro-1,5-metanoazocino[4,3-b] indol tiene lugar antes de que se produzca la ciclación.

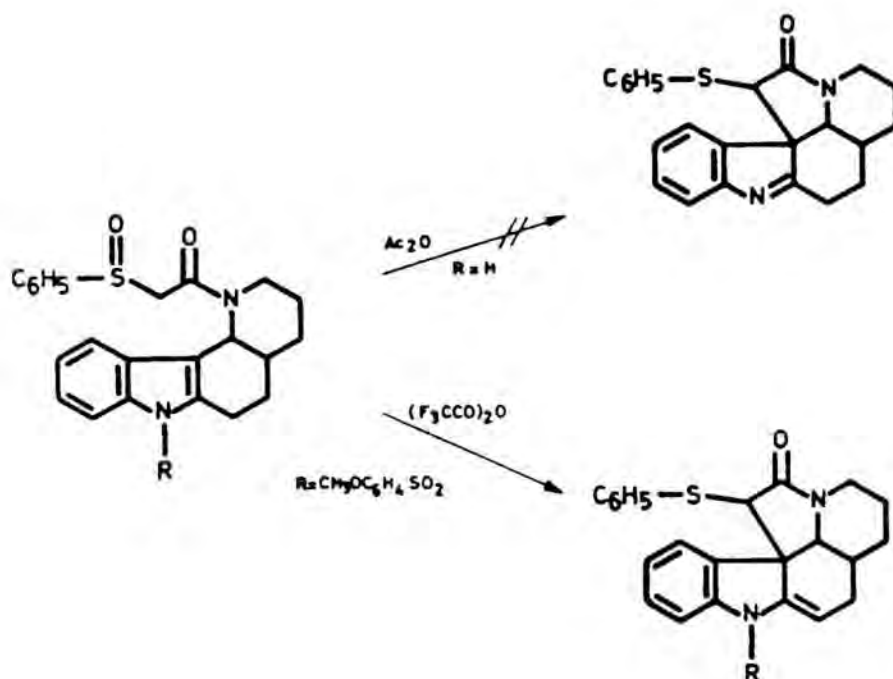
4.4. Transposición de Pummerer de la (fenilsulfinil)acetamida 35.

A la vista de los resultados comentados en el apartado anterior, y puesto que se ha descrito que la ciclación de β -cetosulfóxidos sobre el indol utilizando la transposición de Pummerer transcurre con mejores rendimientos cuando el nitrógeno indólico se halla sustituido^{98,101}, decidimos ensayar de nuevo las anteriores reacciones a partir de la (fenilsulfinil)acetamida 35, en la que el indol se halla tosilado.



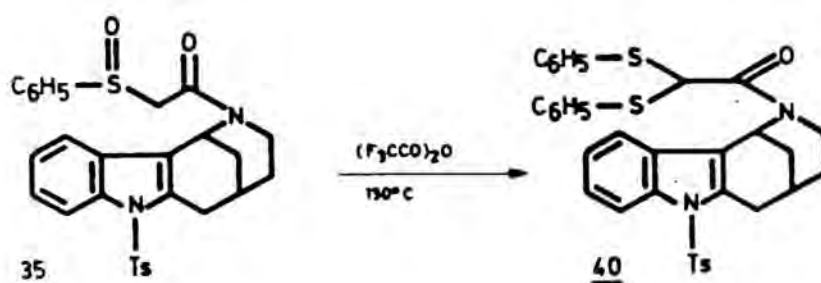
Tal como han puesto de manifiesto P. Magnus y col. en un trabajo publicado a finales del año 1983²⁹, coincidiendo con la realización de nuestros estudios acerca de la aplicación de la transposición de Pummerer a la síntesis de alcaloides pentacíclicos del tipo Strychnos, la protección del nitrógeno indólico parece ser un requisito fundamental para el éxito de estas reacciones en aquellos casos en que la ciclación se produce sobre la posición 3 de un indol 2,3-disustituido.

La mayor estabilidad, en las condiciones normalmente ácidas de la reacción, de la 2-alkilidenindolina resultante cuando el indol se halla protegido en comparación con la que presentaría la indolenina formada en caso contrario, podría explicar las anteriores diferencias de comportamiento. Es evidente que la protección del indol no será de tanta importancia cuando la ciclación



ocurre sobre una posición no sustituida del anillo, dado que en estos casos se mantiene el carácter aromático del heterociclo.

Tal como era de prever, a diferencia de lo que había sucedido con el sulfóxido 33, cuando el análogo tosilado 35 se sometió a las condiciones de la transposición de Pummerer utilizando anhídrido trifluoroacético como reactivo, no se observó la formación de productos de degradación aún en ausencia de base, confirmando así la eficacia del grupo tosilo como protector del indol en medio ácido. Tras la adición del anhídrido trifluoroacético, la mezcla de reacción se calentó durante tres horas a la temperatura de reflujo del clorobenceno. Sin embargo, en tales condiciones, en lugar del compuesto pentacíclico esperado se aisló el ditionoacetal 40 con un 68% de rendimiento (para una discusión acerca del mecanismo de la formación de ditionoacetales en la transposición de Pummerer véase el apartado 4.3).



El compuesto 40 resultó ser estable, en contraste con lo que habíamos observado para el correspondiente ditioacetal en la serie no tosilada, y se caracterizó por sus datos espectroscópicos. Así, su espectro de masas muestra el pico molecular a m/e 624, como corresponde a la estructura propuesta, mientras que en su espectro de resonancia magnética nuclear de protón se observa, como señal más significativa, un singulete a $\delta 5,04$ que corresponde al protón sobre el átomo de carbono del ditioacetal. La presencia de un triplete aparente a $\delta 5,98$ atribuible al protón de la posición 1, característico de las estructuras tetracíclicas de 2-acilhexahidro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol, confirmaba que la ciclación deseada no había tenido lugar.

La formación del ditioacetal 40 tras el tratamiento con anhídrido trifluoroacético de la (fenilsulfinil)acetamida 35 puso de nuevo de manifiesto que la transposición de Pummerer sí había tenido lugar, pero que el α -trifluoroacetoxisulfuro inicialmente formado en el proceso, experimentaba el ataque nucleófilo del átomo de azufre de una segunda molécula con mayor rapidez que la ciclación sobre el anillo indólico.

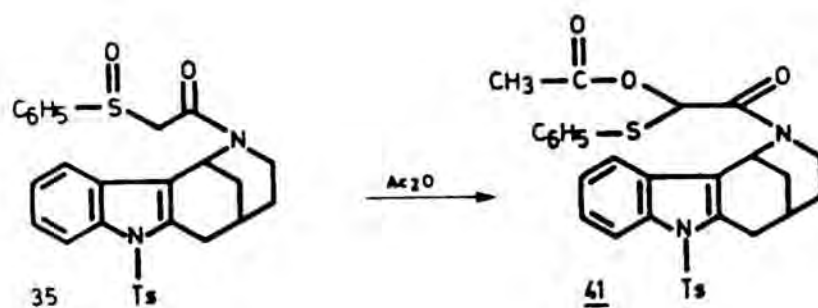
Este resultado constituyó un obstáculo insalvable para nuestros propósitos, ya que claramente ponía de manifiesto la dificultad de la ciclación que pretendíamos. Dado que, como ya se ha comentado repetidamente, una reacción similar sobre la posición 3 de un N-sulfonilindol 2,3-disustituido sí conducía al producto de ciclación

en la serie Aspidosperma^{28,29,91,92}, el fallo observado a partir de nuestro sustrato no puede atribuirse a una deficiente activación del indol frente al ataque electrófilo ni al sustituyente sobre la posición 3 del heterociclo, sino más bien a una inadecuada disposición estérea de los dos centros reactivos del proceso: la posición 3 del indol y el átomo de carbono electrófilo en α respecto al carbonilo. Asimismo, el fallo de la ciclación tampoco puede atribuirse al hecho de que el rotámero prácticamente exclusivo de la (fenilsulfinil)acetamida 35 sea el Z, es decir el no adecuado para la ciclación, dado que se presenta una situación similar en el caso de ciclaciones de (fenilsulfinil)acetamidas conducentes a sistemas tetracíclicos del tipo Aspidosperma.

El resultado de la anterior reacción con anhídrido trifluoroacético nos estimuló a iniciar una nueva serie de ensayos con el fin de comprobar si un α -aciloxisulfuro de menor reactividad que el originado por adición de anhídrido trifluoroacético sobre el sulfóxido 35 era capaz de evolucionar hacia el producto de ciclación esperado ya sea térmicamente o bien, con posterioridad a su aislamiento, por tratamiento con un reactivo adecuado.

Con tal fin se decidió preparar el α -acetoxisulfuro 41, cuya formación era previsible dada su menor reactividad en comparación con el α -trifluoroacetoxisulfuro conducente al ditioacetal 40 y también a la vista de los resultados obtenidos con anterioridad (apartado 4.3) en los ensayos con anhídrido acético sobre la (fenilsulfinil)acetamida 33 no tosilada sobre el nitrógeno indólico.

El α -acetoxisulfuro 41 se preparó por tratamiento de la (fenilsulfinil)acetamida 35 con anhídrido acético a la temperatura de reflujo de éste, aislándose con un 95% de rendimiento como un compuesto estable (mezcla de diastereoisómeros) que pudo identificarse por sus datos espectroscópicos y análisis elemental.

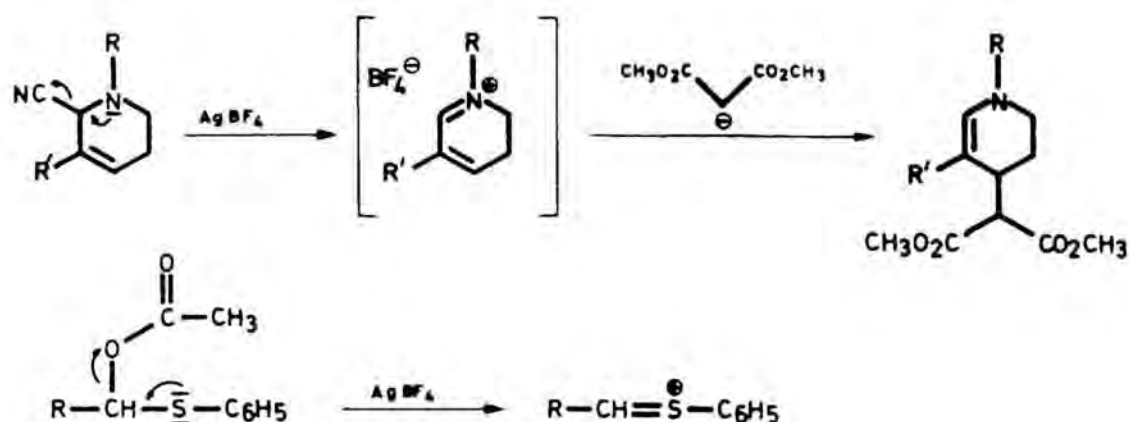


En el espectro de resonancia magnética nuclear de protón (60 MHz) de 41 se observan dos singuletes, a $\delta 2,05$ y $2,10$, para el metilo del grupo acetoxilo así como dos señales a $\delta 6,0$ y $6,1$, asignables al protón sobre el átomo de carbono metínico de la agrupación de α -acetoxisulfuro y que en ambos casos corresponden a los dos posibles diastereoisómeros. El espectro de resonancia magnética nuclear también pone de manifiesto que el compuesto 41 existe de forma prácticamente exclusiva como rotámero Z ya que sólo se observan dos tripletes aparentes, a $\delta 5,60$ y $5,65$, asignables al protón de la posición 1 y que corresponden a dicho rotámero de cada uno de los diastereoisómeros. Por otro lado, en el espectro infrarrojo se observan dos bandas de absorción intensas, a 1740 y 1650 cm^{-1} , atribuibles a los dos grupos carbonilo, de ester y de amida, respectivamente.

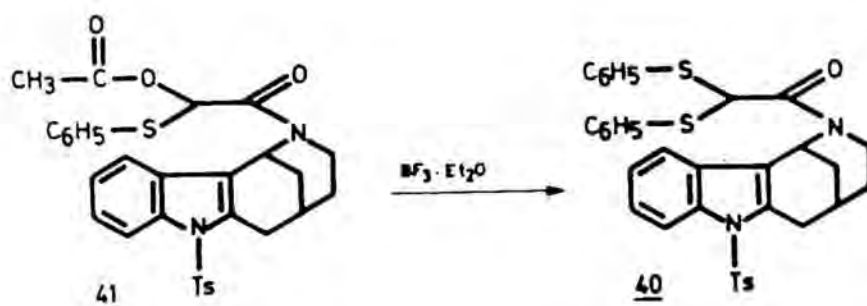
La ciclación térmica se ensayó tratando directamente la (fenilsulfinil)acetamida 35 con anhídrido acético en el seno de nitrobenceno a 200°C . Al operar en estas condiciones se obtuvo como producto mayoritario el α -acetoxisulfuro 41, indicando con ello que no había evolucionado por la acción del calor, acompañado de compuestos procedentes de la ruptura del enlace indol- C/N , proceso frecuentemente observado a lo largo de nuestro trabajo.

Para el primer ensayo de ciclación a partir del α -acetoxisulfuro 41 se utilizó el tetrafluoroborato de plata, reactivo que se había empleado anteriormente para facilitar la formación de sales de iminio a partir de

α -aminonitrilos¹⁰⁸. La analogía en el mecanismo de formación del intermedio (sal de iminio-sal de sulfonio) por desplazamiento de un nucleófilo contiguo a un heteroátomo (nitrógeno-azufre), nos estimuló a realizar dicho ensayo.



Sin embargo, cuando el compuesto 41 se trató con dicha sal a la temperatura de reflujo del tetrahidrofurano, se recuperó el producto de partida inalterado. En cambio cuando se utilizó como ácido de Lewis el complejo trifluoruro de boro-eterato durante 40 horas a 40°C , en lugar del producto de ciclación esperado, se obtuvo el mismo ditioacetal 40 que ya había sido obtenido anteriormente en los ensayos de transposición de Pummerer con anhídrido trifluoroacético.



Este resultado puso de manifiesto que, efectivamente, la adición de un ácido de Lewis sobre el α -acetoxisulfuro 41 facilitaba la eliminación del grupo acetoxilo, incluso en condiciones suaves, de acuerdo con lo que se pretendía. Sin embargo, también hacía patente que el átomo de carbono electrófilo que soportaba el grupo acetoxilo interaccionaba de nuevo intermolecularmente, como en el caso del α -trifluoroacetoxisulfuro (véase el mecanismo de la formación de ditioacetales por transposición de Pummerer, en el apartado 4.3 del presente capítulo) en vez de hacerlo intramolecularmente sobre la posición 3 del indol.

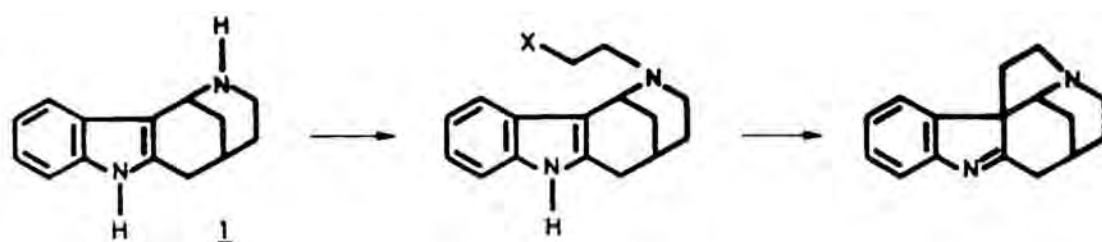
Por tanto, el anterior resultado nuevamente ponía de manifiesto que el fallo en la ciclación no podía atribuirse a una inadecuada generación de un electrófilo químicamente reactivo con el indol, sino probablemente a una dificultad intrínseca al sistema de 2-acilhexahidro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol, en el que la aproximación de los centros que deben reaccionar para formar el enlace deseado, es decir, la posición 3 del indol y el átomo de carbono contiguo al carbonilo de acetamida, se halla dificultada ya sea por impedimento estéreo o bien por una desfavorable disposición de dichos átomos en el espacio derivada de su situación en una estructura rígida con puente que impide su aproximación a la distancia adecuada.

5. ESTUDIO DE OTROS METODOS PARA LA FORMACION DEL ANILLO E
PRESENTE EN LOS ALCALOIDES INDOLICOS DEL TIPO STRYCHNOS

Tras los infructuosos resultados obtenidos en los intentos de preparar estructuras pentacíclicas relacionadas con alcaloides indólicos del tipo Strychnos por ciclación de cloroacetamidas o de (fenilsulfonil)acetamidas derivadas de la amina tetracíclica 1, decidimos replantearnos si podía existir algún motivo común en ambos tipos de ensayos que impidiese obtener el resultado deseado.

Una de las características que poseen los sustratos sobre los que se realizaron los anteriores ensayos es que en todos los casos se trataba de compuestos en los que el átomo de carbono exocíclico unido al nitrógeno piperidínico era un carbono carbonílico, es decir, se trataba de acetamidas adecuadamente sustituidas, cuya preparación se había llevado a cabo por acilación de la amina tetracíclica 1.

Fué por ello que decidimos iniciar una nueva serie de ensayos encaminados a conseguir el mismo objetivo, sobre sustratos en los que el átomo de nitrógeno piperidínico estuviese unido a un átomo de carbono con hibridación sp^3 , es decir, sobre etilaminas adecuadamente funcionalizadas en el átomo de carbono terminal, cuya preparación se habría efectuado por alquilación de la amina tetracíclica 1.



Los motivos que nos indujeron a pensar que el cambio de hibridación del átomo de carbono exocíclico unido al nitrógeno piperidínico favorecería la ciclación sobre la posición 3 del indol fueron varios. Por un lado, tal como se ha descrito en los capítulos 3 y 4 de la presente Memoria, cuando la introducción de la cadena de dos átomos de carbono sobre la amina 1 se realiza por acilación, el enlace formado es de tipo amida, con lo que son posibles dos isómeros rotacionales, de los que el rotámero Z, precisamente el que posee una geometría desfavorable para que pueda producirse la ciclación, es el mayoritario en todos los casos.

Por otro lado, el estereomodelo Dreiding de la estructura tetracíclica 1 conteniendo una cadena de acetamida sobre la posición 2 del sistema permite observar que, aún en el rotámero E adecuado para la ciclación, existe una geometría desfavorable para la formación del enlace deseado, especialmente cuando el anillo D del sistema se halla en conformación de silla. Así, la distancia en el espacio entre los átomos de carbono entre los que

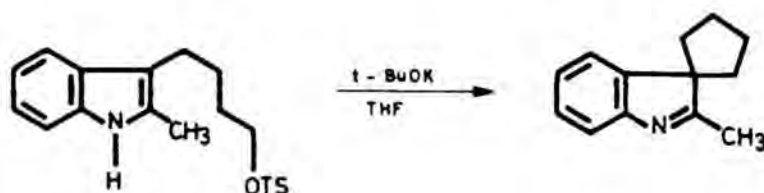
se pretende crear un enlace (es decir, la posición 3 del indol y el átomo de carbono terminal de la cadena de dos átomos de carbono presente sobre el nitrógeno) es superior cuando el enlace entre el nitrógeno piperidínico y el carbono exocíclico es de tipo amida que cuando es de tipo amina.

En base a todo ello nos planteamos realizar una nueva serie de ensayos cuyos resultados se describen a continuación.

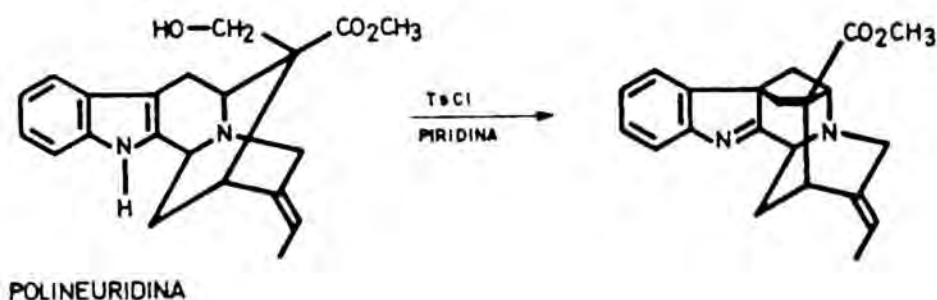
5.1. Ensayos de ciclación a partir de la etanolamina 42.

Las reacciones de alquilación intramolecular en medio básico sobre la posición 3 de indoles 2,3-disustituidos a partir de tosilatos o mesilatos de hidroxialquilindoles han sido llevadas a cabo con éxito en estudios acerca del mecanismo de la sustitución electrófila¹⁰⁹ en indoles así como en el contexto tanto de la síntesis^{26,110} como de la determinación estructural de alcaloides indólicos¹¹¹.

Así, el tratamiento del tosilato del 2-metil-3-indolilbutilo con terc-butóxido potásico o con alúmina básica conduce con buenos resultados a la espiroindolenina derivada de la alquilación intramolecular sobre la posición 3 del indol¹⁰⁹.



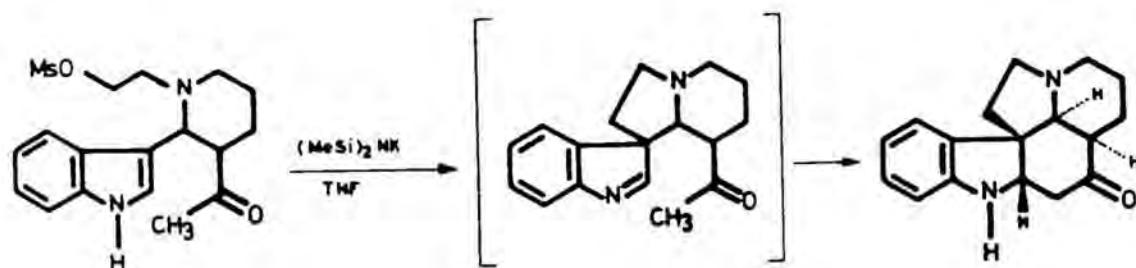
Por otro lado, se halla descrito que el tratamiento del alcaloide polineuridina con cloruro de tosilo en piridina a temperatura ambiente conduce, sin aislamiento del derivado tosilado, a la indolenina resultante de la alquilación de la posición 3 del indol¹¹¹.



Como ya se ha comentado en la introducción de la presente Memoria, una de las síntesis de la desetilaspidospermidina, esqueleto pentacíclico fundamental de los alcaloides del tipo Aspidosperma²⁶, se basa en el cierre del anillo E de cinco miembros en la última etapa de la síntesis mediante alquilación intramolecular en medio básico de la posición 3 del indol a partir del mesilato de una etanolamina adecuada.



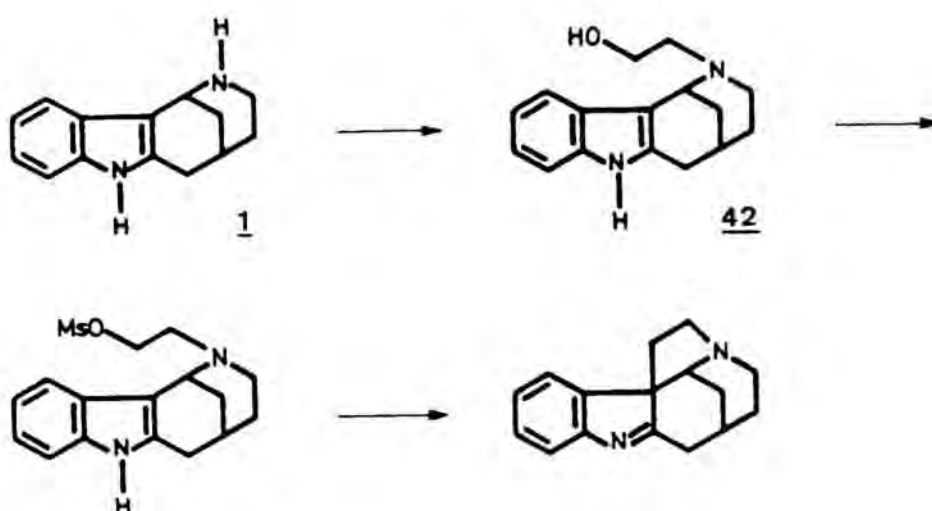
La preparación de este tipo de compuestos pentacíclicos también se ha descrito a través de una doble ciclación en la que se crean simultáneamente los anillos C y E del sistema, iniciada por la alquilación intramolecular en medio básico de un mesilato sobre la posición 3 de un indol 3-sustituido²⁷.



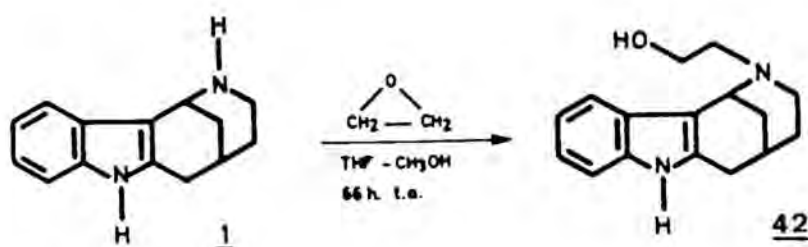
Cabe destacar que en la mayoría de los ejemplos descritos en la literatura química acerca de la utilización de este tipo de ciclaciones en medio básico de tosilatos o mesilatos sobre la posición 3 de un indol 3-sustituido

con formación de una indolenina, el tamaño del anillo formado es de cinco miembros.

Por todo ello decidimos utilizar una metodología similar para construir el anillo pentagonal E de los alcaloides indólicos pentacíclicos del tipo Strychnos. Ello requirió la preparación previa de la etanolamina 42, cuya mesilación del grupo hidroxilo, seguida de tratamiento en medio básico debía conducir al sistema pentacíclico deseado.

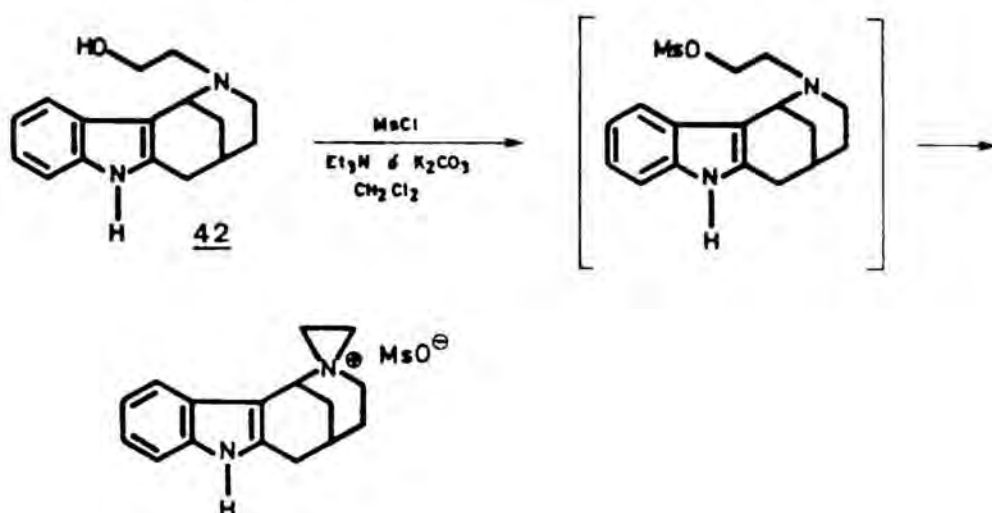


La preparación de la etanolamina 42 se realizó con excelentes resultados por tratamiento prolongado, a temperatura ambiente, de la amina tetracíclica 1 con óxido de etileno en una disolución de tetrahidrofurano conteniendo una pequeña proporción de metanol.



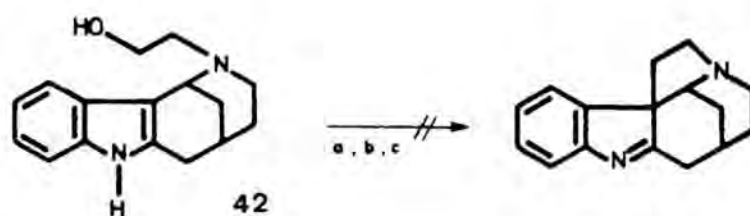
Las señales más significativas en el espectro de resonancia magnética nuclear de protón de la etanolamina 42 fueron un multiplete entre $\delta 3,5$ y $4,0$ que corresponde a los protones de la cadena de etanolamina así como un triplete aparente a $\delta 4,1$ para el protón de la posición 1, característico de las estructuras tetracíclicas estudiadas a lo largo de la presente Tesis. En su espectro infrarrojo puede observarse una banda ancha entre $3100-3600\text{ cm}^{-1}$ debida a la vibración de tensión del enlace O-H del grupo hidroxilo.

A fin de convertir el grupo hidroxilo presente en el compuesto 42 en un buen grupo saliente y facilitar de este modo la ciclación sobre la posición 3 del indol, se trató de obtener el correspondiente derivado mesilado. Para ello se utilizó el método habitual descrito en la bibliografía para la preparación de ésteres sulfónicos a partir de alcoholes, es decir, tratamiento del alcohol a temperatura ambiente o a baja temperatura con cloruro de mesilo en medio básico. Sin embargo, cuando la etanolamina 42 se sometió a dichas condiciones, no se consiguió aislar el derivado mesilado que se pretendía en ninguno de los diversos ensayos realizados.



Dado que tras el tratamiento usual realizado al final de la reacción se formaba un precipitado insoluble, el fallo de la anterior reacción se atribuyó a la formación de una sal de aziridinio por ataque intramolecular del par de electrones sin compartir del nitrógeno piperidínico sobre el mesilato inicialmente formado en el proceso.

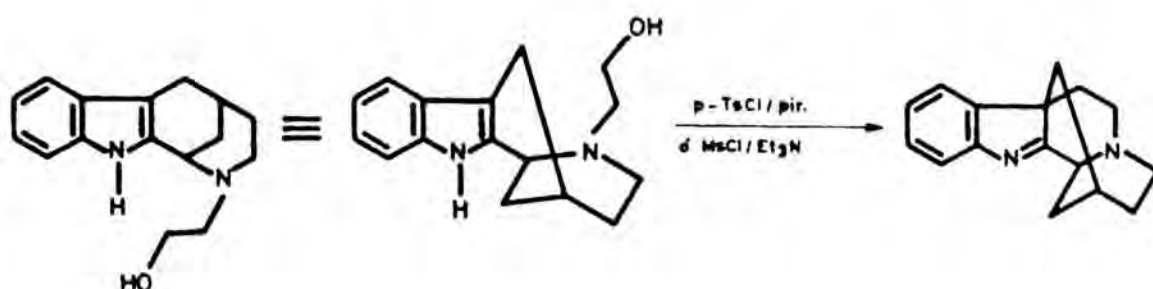
Puesto que la formación de dicha sal de aziridinio podía tener lugar durante el proceso de aislamiento del derivado mesilado, decidimos realizar una nueva serie de ensayos en los que tras el tratamiento de la etanolamina 42 con cloruro de mesilo en presencia de una base débil a baja temperatura, se adicionase al medio de reacción una base fuerte como el terc-butóxido potásico a fin de favorecer la ciclación. Sin embargo, cuando se aplicó dicha secuencia de reacciones utilizando las condiciones experimentales que se indican en la siguiente figura, en todos los ensayos realizados se observó la formación de un material polimérico del que no se consiguió aislar ningún compuesto identificable.



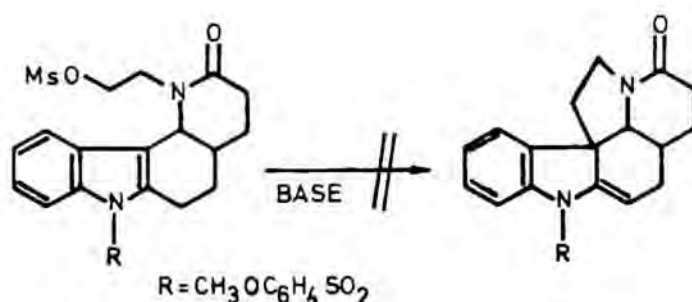
- a) 1-MsCl/Et₃N/THF, -30°C → -10°C, 30 min.
 2-t-BuOK, -10°C → t.a., 2 h.
- b) 1-MsCl/Et₃N/DMF, t.a., 30 min.
 2-t-BuOK, t.a., 2 h.
- c) 1-MsCl/piridina, 0°C, 4 h.
 2-t-BuOK, t.a., 2 h.

Pese a que como se ha comentado anteriormente, la ciclación en medio básico de tosilatos o mesilatos

sobre la posición 3 del indol se ha utilizado con buenos resultados en la preparación de alcaloides indólicos, existen precedentes en los que la aplicación de esta metodología resultó inadecuada para la finalidad propuesta. Así, resultaron infructuosos los intentos de preparar el esqueleto pentacíclico de la akuamilina por alquilación de la posición 3 del indol con el tosilato o el mesilato de una etanolamina apropiada, habiéndose atribuido también dicho fallo a la formación de una sal de aziridinio⁹⁰.

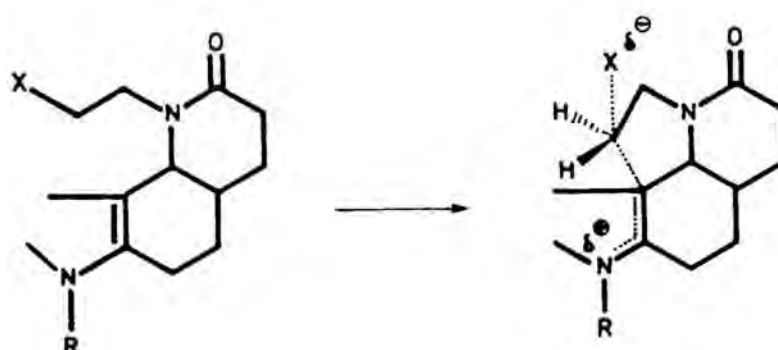


De manera similar resultaron infructuosos los intentos de ciclación en medio básico del mesilato derivado del octahidropirido [3,2-c] carbazol representado en la figura, con objeto de obtener estructuras pentacíclicas del tipo Aspidosperma²⁹.

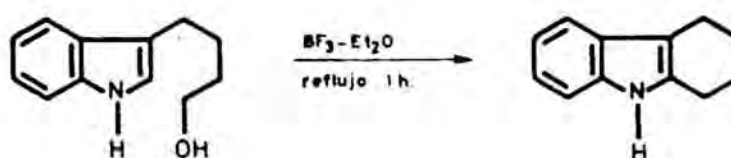


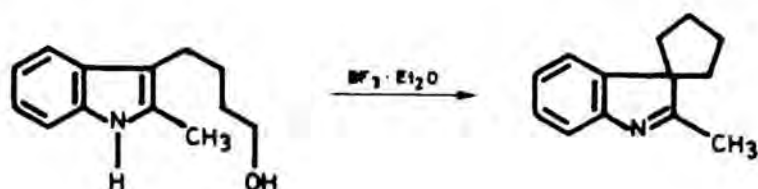
Este resultado contrasta con el éxito de la ciclación descrita por Natsume y Utsunomiya²⁶ a partir de

un sustrato análogo en el que el indol no se halla protegido y el anillo D carece del carbonilo de lactama. El fallo de la anterior ciclación se ha atribuido a que la formación del enlace entre la posición 3 del indol y el carbono electrófilo que soporta el grupo mesilo mediante un proceso intramolecular del tipo S_N2 con participación del doble enlace entre las posiciones 2 y 3 del indol, se halla altamente desfavorecido ya que requeriría un estado de transición pseudopentacoordinado^{29,92,112}, fuertemente impedido desde el punto de vista estérico por la congestión existente en esta parte de la molécula (téngase en cuenta que después de la ciclación el carbono 3 del indol se convertiría en un carbono cuaternario).



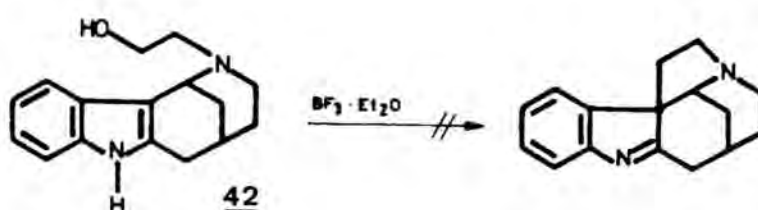
Ante las dificultades encontradas en la formación del anillo E de los alcaloides pentacíclicos del tipo Strychnos por mesilación de la etanolamina 42 seguida de tratamiento en medio básico y dado que en la bibliografía se hallan descritos ejemplos de ciclaciones sobre la posición 3 del indol, ya sustituida, de diversos 3-indolil-butanoles por la acción del trifluoruro de boro-eterato, decidimos realizar un nuevo ensayo en presencia de dicho ácido de Lewis^{109,113}.





Con la utilización de condiciones ácidas de reacción se pretendía disminuir la disponibilidad del par de electrones sin compartir presente sobre el átomo de nitrógeno del anillo de piperidina y, con ello, inhibir la posible formación de la sal de aziridinio.

No obstante, y pese al resultado alentador de los anteriores precedentes, la etanolamina 42 se recuperó inalterada tras un tratamiento prolongado (48 horas) con trifluoruro de boro—eterato, ya sea a temperatura ambiente, o bien a la de reflujo del diclorometano.

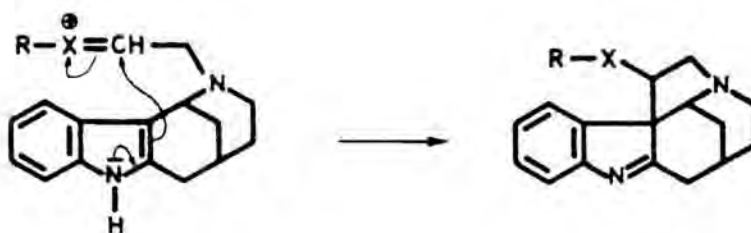


Cuando el ensayo se repitió a la temperatura de reflujo del trifluoruro de boro—eterato en ausencia de disolvente, se formó un material polimérico del que no pudo aislarse ningún compuesto identificable. Este resultado puede atribuirse a la inestabilidad en medio ácido del sistema de hexahidro-1,5-metanoazocino [4,3-b] indol.

5.2. Ensayos de ciclación a partir de los acetales 43 y 44.

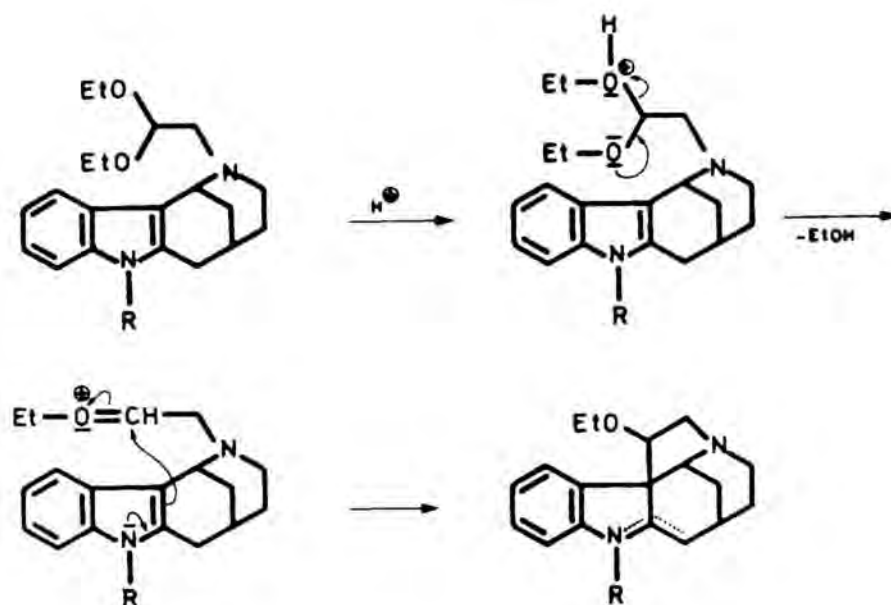
Tal como se ha comentado en el apartado anterior, el fallo en la ciclación del derivado mesilado de la etanolamina 42 en los intentos de preparar estructuras pentacíclicas del tipo Strychnos podría atribuirse al impedimento estéreo existente en el ataque nucleófilo del indol sobre el átomo de carbono terminal de la cadena de dos átomos de carbono que soporta el grupo saliente, con lo que en el medio básico de la reacción se forma una sal de aziridinio que no puede evolucionar hacia el producto de ciclación.

Con el fin de evitar los anteriores inconvenientes decidimos realizar un ensayo, de nuevo en medio ácido, en el que el enlace deseado no se formase a través de un desplazamiento nucleófilo de tipo SN_2 sino por ataque intramolecular del indol sobre un átomo de carbono electrófilo con hibridación sp^2 generado en le mismo medio de reacción, proceso que presentaría menores dificultades de tipo estéreo.



Con este objetivo, decidimos ensayar la ciclación en medio ácido del N-(2,2-dietoxietil) derivado de la amina tetracíclica 1. Como es bien conocido, el tratamiento de un acetal en medio ácido anhidro conduce, por pérdida de una molécula de alcohol, a una sal de oxonio, que en nuestro caso constituiría el electrófilo cuyo ataque sobre la posición 3 del indol habría de conducir

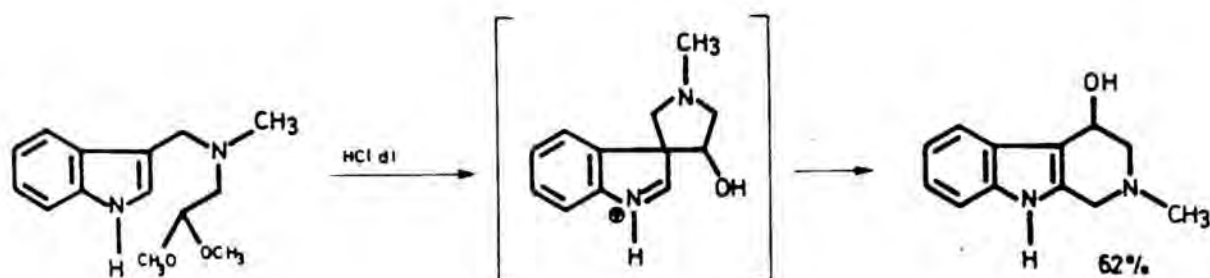
al esqueleto pentacíclico de los alcaloides del tipo Strychnos.



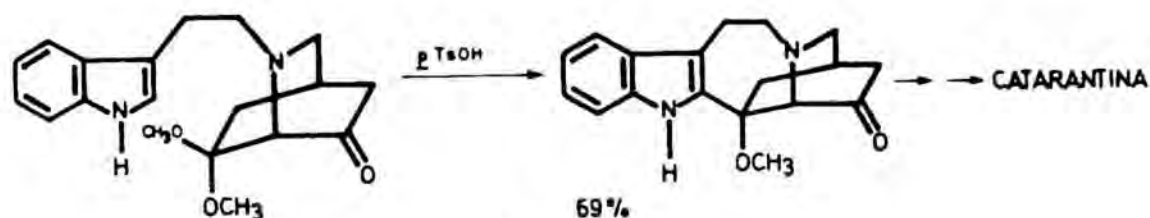
$R = H \rightarrow$ INDOLENINA

$R = Ts \rightarrow$ 2-ALQUILIDENINDOLINA

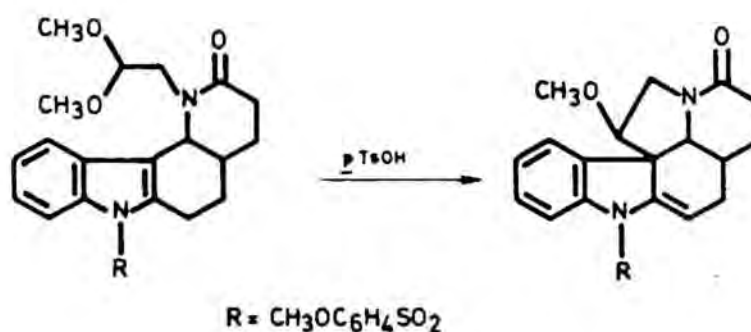
La ciclación en medio ácido de acetales sobre anillos aromáticos ha sido utilizada con anterioridad en la preparación de derivados de la tetrahydroisoquinoleína a partir de dietilacetales de bencilaminoacetaldehídos diversamente sustituidos¹¹⁴. Asimismo se han descrito ejemplos de ciclaciones de acetales en medio ácido sobre el indol. De este modo se han preparado hidroxitetrahydrocarbolinas a partir de aminoacetaldehídos conteniendo un núcleo de indol en su estructura⁵⁷.



También se han descrito ejemplos en los que dicha reacción se ha utilizado en la síntesis de alcaloides indólicos, tal como la catarantina¹¹⁵, en la que el anillo heptacíclico de la misma se formó por ciclación en medio ácido de un acetal sobre la posición 2 del indol.

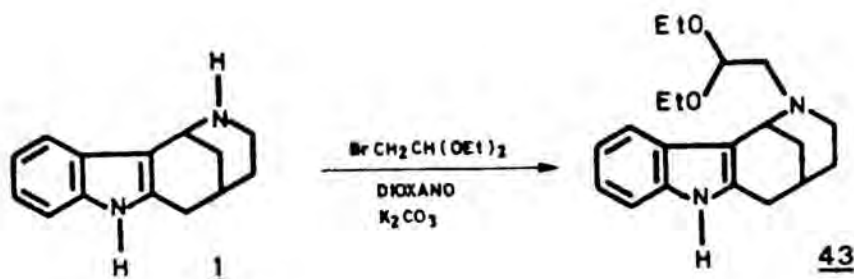


Un último y reciente ejemplo de la aplicación de esta metodología a la síntesis de alcaloides indólicos lo constituye la construcción del esqueleto pentacíclico de los alcaloides del tipo Aspidosperma por ciclación de una sal de oxonio, generada a partir de un acetal adecuado, sobre la posición 3, ya ocupada, del indol²⁹.



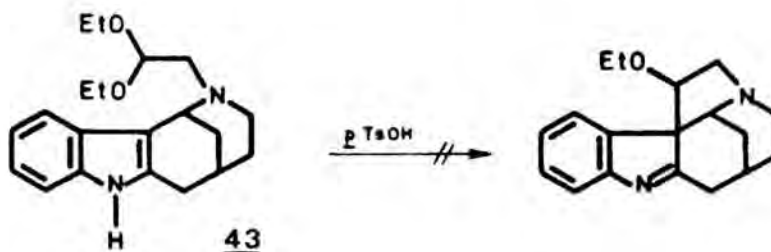
Con el fin de estudiar si la formación del anillo E de los alcaloides pentacíclicos del tipo Strychnos era posible por esta vía, decidimos ensayar la ciclación del N-(2,2-dietoxietil) derivado de la amina tetracíclica 1.

La preparación del dietilacetal 43 se realizó con un 64% de rendimiento por alquilación del nitrógeno piperidínico de 1 con el dietilacetal del bromoacetaldehído a la temperatura de reflujo del dioxano.



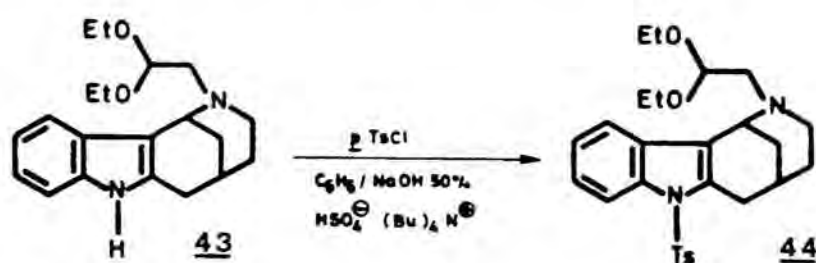
En el espectro de resonancia magnética nuclear de protón del compuesto 43 se observa un cuadruplete aparente a $\delta 1,2$ así como un multiplete centrado a $\delta 3,5$ que corresponden a los protones de los metilos y metilenos, respectivamente, del acetal. Asimismo, se observa claramente un triplete a $\delta 4,6$ asignable al protón metínico situado sobre el átomo de carbono contíguo a los dos oxígenos del acetal y un triplete aparente a $\delta 4,2$ debido al protón de la posición 1 en cabeza de puente.

El tratamiento del acetal 43 con ácido *p*-toluensulfónico a la temperatura de reflujo del benceno proporcionó una mezcla compleja de la que no pudo identificarse ningún producto. Este resultado ponía de nuevo de manifiesto la labilidad al medio ácido de las estructuras tetracíclicas de hexahidro-1,5-metanoazocino[4,3-*b*]indol.



Fué por ello que decidimos efectuar un nuevo ensayo, previa protección por tosilación del nitrógeno indólico del acetal 43 ya que como habíamos comprobado en los experimentos de transposición de Pummerer descritos en el capítulo anterior, la tosilación del nitrógeno indólico estabiliza la molécula frente a condiciones ácidas de reacción.

Para la protección del indol se emplearon condiciones de reacción similares a las que habíamos utilizado con anterioridad para la preparación de la (feniltio)acetamida tosilada 34, es decir, tratamiento del compuesto 43 con cloruro de tosilo en una mezcla bifásica de benceno-disolución acuosa de hidróxido sódico al 50% conteniendo un catalizador de transferencia de fase¹⁰³.

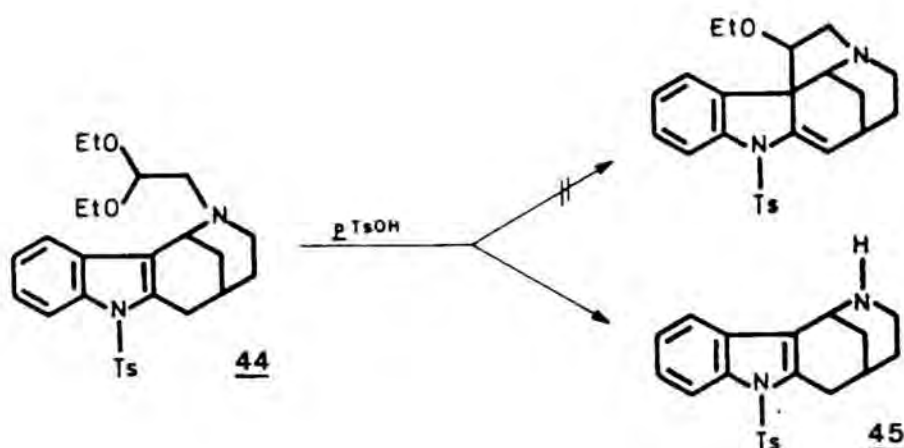


La presencia de señales a 1370 y 1170 cm^{-1} en el espectro infrarrojo, atribu bles a las vibraciones de tensión del enlace S=O de la sulfonamida, así como la ausencia de la banda característica del enlace N-H indólico, confirmaron la introducción del sustituyente tosilo sobre el indol. Por otro lado, en el espectro de resonancia magnética nuclear de protón de 44 se observa un singulete a $\delta 2,3$ atribu ble al metilo sobre el anillo aromático del tosilo, así como un aumento en la proporción relativa del número de protones en la zona aromática del espectro, con respecto al producto de partida 43.

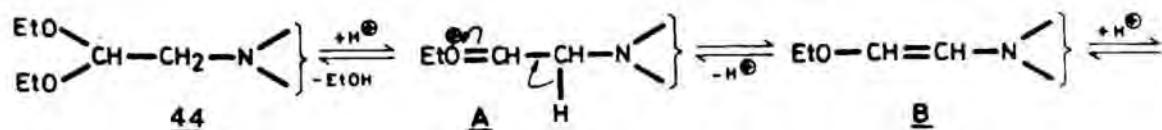
El acetal 44 se trató con ácido *p*-toluensulfónico a la temperatura de reflujo del benceno, condiciones descritas en la bibliografía para procesos similares. Sin embargo, sorprendentemente, en lugar del producto

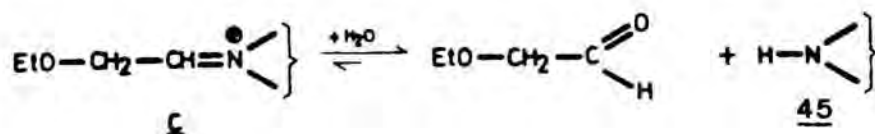
de ciclación esperado se obtuvo la amina secundaria 45, resultante de la desalquilación del nitrógeno piperidínico, que se identificó por su análisis elemental y datos espectroscópicos.

Se obtuvo un resultado similar cuando la reacción se efectuó en presencia de trifluoruro de boro-eterato a la temperatura de reflujo del diclorometano. En este caso, en la mezcla de reacción se detectó además el aminoacetaldehído (δ 9,6, triplete, $J=1,5$ Hz, CHO) resultante de la hidrólisis del acetal de partida.



La formación de la amina secundaria 45 puede interpretarse considerando que en el medio ácido de la reacción se forma la sal de oxonio esperada (A), cuya ciclación sobre la posición 3 del indol debería conducir a los alcaloides indólicos pentacíclicos del tipo Strychnos. Sin embargo, dicha ciclación no tiene lugar, y la sal de oxonio así generada se halla en equilibrio, a través del correspondiente éter de enol (B), con la sal de iminio (C), cuya hidrólisis conduce al compuesto 45.





En el espectro de resonancia magnética nuclear de protón de la amina secundaria 45 se observan como señales más significativas, un singulete a $\delta 2,3$ asignable a los protones del metilo del grupo tosilo y un triplete aparente a $\delta 4,2$ atribuible al protón de la posición 1 en cabeza de puente. La presencia de dicha señal, característica de las estructuras tetracíclicas de hexahidro-1,5-metanoazocino [4,3-b] indol, así como la ausencia de señales atribuibles a los protones de la cadena de dos átomos de carbono sobre el nitrógeno piperidínico, confirman la estructura de 45.

El anterior resultado pone de nuevo de manifiesto la dificultad que encierra el cierre del anillo pentagonal E por ciclación electrófila sobre la posición 3 del indol a partir de sistemas de 1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino [4,3-b] indol adecuadamente sustituidos sobre el nitrógeno piperidínico.

El fallo de la ciclación en medio ácido estudiada en último lugar, en un sistema en el que el carbono exocíclico unido al nitrógeno de la piperidina es de tipo sp^3 , contrasta con el éxito de ciclaciones similares conducentes a sistemas del tipo Aspidosperma y no es explicable, en este caso, en base a una inadecuada disposición estérea de los centros reactivos que deben interaccionar para formar el enlace. La observación de estereomodelos Dreiding muestra que la distancia entre el carbono electrófilo de la sal de oxonio y la posición 3 del indol es en nuestro caso de 1,5 Å frente a 1,6 Å medidos sobre el modelo correspondiente al sistema Aspidosperma, ambas distancias referidas a una conformación de bote para el anillo de piperidina (las distancias son de aproximadamente 2-2,1 Å en las conformaciones de silla).

Es evidente que la síntesis de alcaloides pentacíclicos del tipo Strychnos por elaboración del anillo E de cinco miembros en las últimas etapas del proceso mediante ciclación sobre la posición 3 del indol en un sistema de 1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino [4,3-b] indol presenta problemas no resueltos a lo largo de la presente Tesis.

No obstante, es de esperar que los resultados que se aportan en la presente Memoria contribuyan a la culminación con éxito de otros estudios actualmente en curso en nuestro laboratorio, encaminados a alcanzar el objetivo propuesto, en base a la misma metodología que se ha aplicado reiteradamente en el presente trabajo.

6. PARTE EXPERIMENTAL

DATOS GENERALES

Los espectros de infrarrojo se han registrado en espectrofotómetros Perkin-Elmer modelos 577 ó 1430, según los casos. Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón se han registrado en espectrómetros Perkin-Elmer modelo R-24B (60 MHz) o Varian XL-200 (200 MHz). Los espectros de resonancia magnética nuclear de carbono 13 (50,6 MHz) se han registrado en un espectrómetro modelo Varian XL-200. Como referencia interna se ha utilizado el tetrametilsilano. Los desplazamientos químicos se dan en valores δ en partes por millón (ppm). Las abreviaturas empleadas en la asignación de bandas son: s, singulete; d, doblete; t, triplete; m, multiplete; dd, doble doblete; dt, doblete de tripletes; dc, doblete de cuádrupletes; ta, triplete aparente; td, triplete de dobletes; tt, triplete de tripletes; ca, cuádruplete aparente; ddd, doble doblete de dobletes; dtd, doble triplete de dobletes; sa, singulete ancho; sc, señal compleja; so, señal oculta. Los espectros de masas se han realizado en un espectrómetro Hewlett-Packard 5930A. Los puntos de fusión se han realizado en tubos capilares abiertos en un aparato Büchi y no se han corregido. Para la purificación por microdestilación del compuesto 8 se empleó un horno de destilación de bolas rotatorias Büchi modelo GKR-50. Para la cromatografía en columna se han utilizado como adsorbentes, gel de sílice Merck 60 (0,063-0,200) (Ref. 7734) o alúmina neutra actividad I (Merck, ref. 1077), según los casos. Para la cromatografía en capa fina se han utilizado cromatoplasas de gel de sílice Merck HF₂₅₄ (Ref. 5554), localizándose las manchas por luz ultravioleta

o mediante una disolución 1:1 de yoduro potásico al 10% y de ácido hexacloroplatínico al 3% en medio acuoso. El eluyente empleado ha sido éter:acetona:dietilamina en proporción 70:25:5, excepto para los compuestos 2, 8, 9, 3, 4a y 4b en que la proporción de la misma mezcla de disolventes fué de 95:3:2. Todas las concentraciones se realizaron a presión reducida. La purificación de los productos y disolventes utilizados en las reacciones se ha realizado según los métodos descritos en la bibliografía⁸⁸. Las disoluciones orgánicas han sido desecadas sobre sulfato sódico anhidro. Los análisis elementales se han efectuado en un analizador Perkin-Elmer modelo 240, en el Instituto de Química Bioorgánica de Cataluña.

Cloruro de 1-bencil-4-(metoxycarbonil)piridinio (7).

Una disolución de 83 g (606 mmol) de isonicotinato de metilo y 84,4 g (667 mmol) de cloruro de bencilo en 20 ml de metanol absoluto se calentó a reflujo durante 24 horas, transcurridas las cuales, la mezcla resultante se concentró por destilación a presión reducida obteniéndose un sólido que, tras ser digerido tres veces con éter en caliente, rindió 156,6 g (rendimiento 98%) de la sal de piridinio 7. El carácter higroscópico y delicuescente de dicho producto impidió su caracterización por análisis elemental.

IR (CHCl_3): 1740 cm^{-1} (C=O).

RMN (CDCl_3): 3,9 (s, 3H, O-CH_3); 6,47 (s, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-Ar}$); 7,05-7,35 (m, 3H, $\text{H}_\beta\text{H}_\gamma$ bencilo); 7,55-7,95 (m, 2H, H_α bencilo); 8,32 (d, 2H, $\text{J}=6\text{ Hz}$, H_β piridinio); 10,15 (d, 2H, $\text{J}=6\text{ Hz}$, H_α piridinio).

1-Bencil-2-ciano-1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-carboxilato de metilo (2).

Sobre una disolución de 37 g (755 mmol) de cianuro sódico en 400 ml de agua, enfriada exteriormente con un baño de hielo, se añadieron gota a gota 114 ml de ácido clorhídrico 6N y seguidamente 400 ml de éter, 20,2 g (76 mmol) del cloruro de piridinio 7 disueltos en 400 ml de metanol y 2,9 g (76 mmol) de borohidruro sódico en pequeñas porciones. La mezcla bifásica resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, tras lo cual se decantó la fase etérea y la acuosa se extrajo con éter. Las disoluciones etéreas reunidas se lavaron tres veces con ácido clorhídrico 1,2N, se secaron y evaporaron a presión reducida obteniéndose 12 g (rendimiento 61%) de un aceite que se identificó como la cianotetrahidropiri-

dina 2. Una muestra analítica de la misma se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente benceno-cloroformo 1:1).

IR (NaCl): 2225 (CN), 1710 (C=O), 1660 (C=C) cm^{-1} .

RMN (CDCl_3): 2,75 (sa, 2H, $\text{C}^3\text{-H}$); 3,20-3,50 (m, 2H, $\text{C}^6\text{-H}$); 3,68 (s, 5H, OCH_3 y NCH_2Ar); 3,88 (t, 1H, $\text{C}^2\text{-H}$); 6,87 (sa, 1H, $=\text{CH}$); 7,25 (s, 5H, ArH).

Análisis calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 70,29; H, 6,29; N, 10,93. Encontrado: C, 70,08; H, 6,29; N, 10,60.

La disolución acuosa ácida, resultante de la extracción anterior, se alcalinizó con carbonato sódico y se extrajo con éter. De los extractos etéreos reunidos, una vez secos y evaporados a presión reducida, se obtuvo un aceite (2,8 g) que, digerido con metanol, proporcionó 1,86 g (rendimiento 10%) de un sólido blanco que se identificó como el 1-bencil-3-[1-bencil-4-(metoxicarbonil)-3-piperidil]-2-ciano-1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-carboxilato de metilo (9). Una muestra analítica recristalizada de metanol presentó un punto de fusión de 150-152°C.

IR (KBr): 2220 (CN), 1735 y 1705 (C=O), 1625 (C=C) cm^{-1} .

RMN (CDCl_3): 1,5-2,8 (sc, 7H); 2,8-3,9 (sc, 9H, CH_2Ar , $\text{NCH}_2\text{C=}$, NCH , NCHeq); 3,63 (s, 3H, CO_2CH_3); 3,72 (s, 3H, $=\text{CCO}_2\text{CH}_3$); 7,11 (s, 5H, ArH); 7,18 (s, 5H, ArH); 6,9-7,2 (so, 1H, $=\text{CH}$).

EM, m/e (intensidad relativa): 229 (1), 228 (2), 170 (1), 138 (9), 106 (8), 92 (15), 91 (100), 78 (8), 65 (11), 51 (4).

Análisis calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_4$: C, 71,43; H, 6,82; N, 8,62. Encontrado: C, 71,69; H, 6,47; N, 8,60.

La disolución metanólica obtenida de la anterior digestión se evaporó a sequedad proporcionando 0,93 g (rendimiento 5%) de un aceite que se identificó como el 1-bencil-1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-carboxilato de

metilo (8) y que se purificó por destilación a presión reducida (punto de ebullición 175-180°C/0,1 mm Hg).

IR (NaCl): 1710 (C=O), 1655 (C=C) cm^{-1} .

RMN (CDCl_3): 2,3-2,6 (m, 4H, $\text{C}^2\text{-H}$ y $\text{C}^3\text{-H}$); 3,00 (c, 2H, $\text{C}^6\text{-H}$); 3,48 (s, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-Ar}$); 3,58 (s, 3H, O-CH_3); 6,70 (sa, 1H, =CH); 7,12 (s, 5H, Ar-H).

De una muestra se precipitó el hidrocloruro que, recristalizado de acetona, mostró un punto de fusión de 185-187°C.

Análisis calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{ClNO}_2$: C, 62,80; H, 6,77; N, 5,23; Cl, 13,24. Encontrado: C, 62,76; H, 6,90; N, 5,38; Cl, 13,50.

1-Bencil-2-(3-indolil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-carboxilato de metilo (3).

Método A. Sobre una disolución de 36 mmol de yoduro de metilmagnesio en 15 ml de éter anhidro mantenida en agitación, se adicionó lentamente bajo atmósfera de nitrógeno y enfriando exteriormente con un baño de hielo, una disolución de 4,1 g (35 mmol) de indol en 25 ml de éter anhidro. Una vez finalizada la adición se añadieron 25 ml de diclorometano anhidro y la mezcla se calentó a la temperatura de reflujo de la misma durante 3 horas, transcurridas las cuales, la disolución se enfrió exteriormente con un baño de hielo y se adicionaron lentamente, bajo atmósfera de nitrógeno, 6,0 g (23 mmol) de la 2-cianotetrahidropiridina 2 disueltos en 20 ml de diclorometano anhidro. La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, se vertió sobre una disolución saturada de cloruro amónico en hielo-agua, se basificó con hidróxido amónico concentrado y se extrajo con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos reunidos se concentraron a presión reducida obteniéndose 8,2 g de un aceite que se disolvió

en 200 ml de una mezcla de metanol-ácido clorhídrico 1,2N 1:1 y se extrajo con benceno. La disolución acuosa se alcalinizó con hidróxido amónico y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos reunidos se secaron y evaporaron obteniéndose un aceite que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Las fracciones eluidas con cloroformo proporcionaron 4,1 g (rendimiento 51%) del compuesto 3.

IR (CHCl_3): 3420 (NH), 1710 (C=O) cm^{-1} .

RMN (CDCl_3): 2,7-2,9 (m, 2H, $\text{C}^3\text{-H}$); 3,0-4,1 (m, 5H, $\text{C}^6\text{-H}$, $\text{C}^2\text{-H}$ y $\text{N-CH}_2\text{-Ar}$); 3,63 (s, 3H, O-CH_3); 6,7-7,3 (m, 10H indol, Ar-H y $=\text{CH}$); 7,6-7,9 (m, 1H, indol); 8,15 (sa, 1H, N-H).

De una muestra analítica se precipitó el picrato que, recristalizado de etanol, presentó un punto de fusión de 180-181°C (desc.).

Análisis calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_9$: C, 58,43; H, 4,38; N, 12,17. Encontrado: C, 58,48; H, 4,40; N, 12,01.

Método B. Una disolución de 12 g (47 mmol) de la 2-cianotetrahidropiridina 2 y 11 g (94 mmol) de indol en 1100 ml de ácido acético acuoso al 50% se agitó a temperatura ambiente durante 30 horas, al cabo de las cuales se añadieron 4 ml de ácido clorhídrico 12N y la mezcla se lavó con benceno. La disolución acuosa ácida se alcalinizó en frío con una disolución acuosa saturada de hidróxido sódico y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secaron y evaporaron a presión reducida proporcionando 15,8 g (rendimiento 97%) de un sólido espumoso que presentó los mismos datos físicos y espectroscópicos que la indoliltetrahidropiridina 3 obtenida por el método A antes descrito.

2-(3-Indolil)piperidina-4-carboxilato de metilo (4).

A una disolución de 5,43 g (14 mmol) del hidrocloruro de la indoliltetrahidropiridina 3 en 200 ml de metanol, se añadieron 0,8 g de paladio sobre carbón al 10%. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en presencia de hidrógeno hasta que cesó la absorción del mismo. El catalizador se separó por filtración y el disolvente se evaporó a presión reducida, obteniéndose un sólido que se dispersó en diclorometano y se lavó dos veces con 50 ml de una disolución acuosa al 10% de carbonato sódico. La disolución orgánica resultante se secó y evaporó a presión reducida, obteniéndose 3,55 g de una mezcla diastereomérica del cis- y trans-2-(3-indolil)piperidina-4-carboxilato de metilo (4) cuya separación se realizó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Las fracciones eluidas con cloroformo-metanol 96:4 proporcionaron 2,13 g (rendimiento 59%) del diastereómero cis-4a puro.

IR (CHCl_3): 3480 (N-H), 1725 (C=O) cm^{-1} .

RMN (CDCl_3): 1,5-4,1 (sc, 8H, piperidina); 3,51 (s, 3H, O- CH_3); 3,82 (dd, 1H, $\text{C}^2\text{-H}$); 6,7-7,1 (m, 4H, indol); 7,3-7,6 (m, 1H, indol); 9,1 (sa, 1H, NH).

De una muestra analítica se precipitó su picrato que, recristalizado de etanol absoluto, presentó un punto de fusión de 226-228°C.

Análisis calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_9$: C, 51,75; H, 4,34; N, 14,37. Encontrado: C, 51,79; H, 4,37; N, 14,06.

De las fracciones eluidas con cloroformo-metanol 91:9 se obtuvieron 0,43 g (rendimiento 12%) del diastereoisómero trans-4b puro.

IR (CHCl_3): 3480 (N-H), 1725 (C=O) cm^{-1} .

RMN (CDCl_3): 1,5-3,7 (sc, 8H, piperidina); 3,62 (s, 3H, O- CH_3); 4,15 (dd, 1H, $\text{C}^2\text{-H}$); 6,9-7,3 (m, 4H, indol); 7,4-7,7 (m, 1H, indol); 9,0 (sa, 1H, NH).

De una muestra del mismo se precipitó su picrato, que recristalizado de etanol absoluto, presentó un punto de fusión de 134-137°C.

Análisis calculado para $C_{21}H_{21}N_5O_9$: C, 51,75; H, 4,34; N, 14,37. Encontrado: C, 51,68; H, 4,41; N, 14,05.

20-Desetil-4-desmetildasicarpidona* (6).

A. Saponificación del ester 4

Sobre una disolución de 4 g (15,5 mmol) de la indolilpiperidina (4) en 150 ml de etanol se añadieron 150 ml de una disolución acuosa de hidróxido potásico al 10%. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 4 horas, transcurridas las cuales se añadió ácido clorhídrico 6N hasta pH 6 y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante una vez desecado a vacío a 50°C en presencia de pentóxido de fósforo se trató varias veces con etanol a ebullición. Los extractos etanólicos reunidos se evaporaron a sequedad obteniéndose un sólido que, una vez seco se utilizó en la siguiente reacción sin haber sido purificado.

B. Ciclación del aminoácido 5.

Método A. El aminoácido 5 obtenido como se describe en el apartado anterior, se agitó con un exceso (15g) de ácido polifosfórico a 85-90°C durante 1 hora y 30 minutos bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se vertió sobre una mezcla de hielo e hidróxido amónico concentrado (200 ml) y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos reunidos se secaron y evaporaron

Nomenclatura sistemática: 6-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol.

a presión reducida, obteniéndose un sólido que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Las fracciones eluidas con cloroformo-metanol 97:3 proporcionaron 1,1 g (rendimiento 31%) de 20-desetil-4-desmetildasicarpidona (6). Una muestra recristalizada de etanol absoluto presentó un punto de fusión de 234-236°C (desc.).

IR (KBr): 3310 (indolNH), 1645 (C=O) cm^{-1} .

RMN (DMSO- d_6): 1,5-2,8 (sc, 8H, alicíclicos); 4,45 (ta, 1H, C^1H); 6,8-7,8 (m, 4H, indol); 11,7 (sa, 1H, in-NH).

^{13}C RMN (DMSO- d_6): 29,26 (t, C^4); 36,25 (t, C^{12}); 37,05 (t, C^3); 41,95 (d, C^5); 44,01 (d, C^1); 112,67 (d, C^8); 119,65 (d, C^{11}); 121,50 (d, C^{10}); 123,88 (s, C^{11b}); 121,65 (s, C^{11a}); 125,88 (d, C^9); 132,88 (s, C^{6a}); 138,44 (s, C^{7a}); 193,01 (s, C^6).

EM, m/e (intensidad relativa): 227 ($\text{M}^+ + 1$, 8), 226 (M^+ , 48), 209 (15), 198 (11), 197 (27), 196 (16), 184 (25), 183 (100), 170 (10), 169 (38), 168 (47), 167 (27), 157 (12), 156 (14), 155 (16), 154 (23), 144 (10), 143 (21), 130 (20), 128 (14), 116 (13), 115 (19), 89 (19), 82 (14), 77 (13), 63 (13).

Análisis calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$: C, 74,32; H, 6,24; N, 12, 38. Encontrado: C, 73,98; H, 6,30; N, 12,01.

Método B. El aminoácido resultante de la saponificación de 1,3 g (5 mmol) del ester 5, realizada como se describe anteriormente, se adicionó a 20 ml de ácido metanosulfónico saturado con pentóxido de fósforo. La mezcla resultante se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a 70°C durante 1 hora 30 minutos. Transcurrido este tiempo la mezcla de reacción se vertió sobre agua-hielo, se alcalinizó con carbonato potásico y se extrajo con cloroformo. Los extractos orgánicos reunidos se secaron y evaporaron a presión reducida, obteniéndose un sólido espumoso que una vez purificado por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó 466 mg (rendimiento 41%) de 6.

2,7-Dimetil-6-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino
[4,3-b] indol (11).

Sobre una suspensión de 1 g (4,16 mmol) de 20-dese-tildasicarpidona (13) y 1,25 g (29,2 mmol) de una dispersión parafínica de hidruro sódico al 56-60% en 50 ml de tetrahi-drofurano anhidro se adicionaron lentamente, bajo atmósfera de nitrógeno, 17,35 ml (208 mmol) de carbonato de dimetilo disueltos en 30 ml de tetrahidrofurano anhidro. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 72 horas, transcu-rridas las cuales, se vertió sobre agua-hielo, se acidificó con una disolución de ácido clorhídrico 1,2N y se lavó con diclorometano. La fase acuosa se basificó con una disolución concentrada de hidróxido sódico y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos reunidos se secaron y evaporaron a presión reducida obteniéndose un aceite que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. De las fracciones eluidas con cloroformo-metanol 99:1 se obtuvieron 591 mg (rendimiento 56%) del compuesto 11.

IR (CHCl_3): 1650 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} .

RMN (CDCl_3): 1,7-2,8 (sc, 7H, alicíclicos); 2,2 (s, 3H, N-CH_3); 4,05 (s, 3H, indol N-CH_3); 4,25 (ta, 1H, $\text{C}^1\text{-H}$); 6,8-7,7 (m, 4H, Ar-H).

De una porción del mismo se precipitó su picrato que, recristalizado de etanol, presentó un punto de fusión de 216-218°C.

Análisis calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_8$: C, 54,66; H, 4,38; N, 14,48. Encontrado: C, 54,56; H, 4,40; N, 14,37.

2,3-Dihidro-1H-pirrolo[2,3-a]carbazol (10).

Sobre una disolución de 200 mg (0,88 mmol) de 20-desetil-4-desmetildasicarpidona (6) en 5 ml de etilén

glicol, se adicionaron 0,3 ml (6,2 mmol) de hidrato de hidrazina al 80%. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 horas, al cabo de las cuales se destilaron los productos de punto de ebullición inferior a 195°C. Seguidamente, se adicionaron 0,3 g (5,4 mmol) de hidróxido potásico disueltos en 3 ml de etilén glicol y la disolución resultante se volvió a calentar a reflujo durante 6 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar, se vertió sobre agua-hielo y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos reunidos se secaron y evaporaron a presión reducida obteniéndose un sólido que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. De las fracciones eluidas con cloroformo se obtuvieron 145 mg (rendimiento 79%) de un sólido que se identificó como 10 (punto de fusión 173–174°C).

IR (KBr): 3290 (indolNH), 3300–2500 (NH) cm^{-1} .

RMN (DMSO- d_6): 2,7–3,5 (m, 2H, Ar-CH₂); 3,5–3,9 (m, 2H, N-CH₂); 5,0 (s, 1H, NH); 6,8–7,6 (m, 5H, Ar-H); 7,9 (d, 1H, J=7 Hz, C⁶-H); 11,0 (s, 1H, indolNH).

EM, m/e (intensidad relativa): 208 (M⁺, 100), 207 (91), 206 (37), 180 (32), 152 (30), 104 (30), 103 (41), 90 (36), 77 (31), 76 (32).

De una porción de 10 se precipitó su picrato que, recristalizado de etanol, mostró un punto de fusión de 183–186°C.

Análisis calculado para C₂₀H₁₅N₅O₇·C₂H₅OH: C, 54,65; H, 4,37; N, 14,48. Encontrado: C, 54,74; H, 4,18; N, 14,36.

1-Metil-2,3-dihidro-1H-pirroló[2,3-a]carbazol (14).

El compuesto 14 se obtuvo a partir de la 20-desetil-dasicarpidona (13) con un 74% de rendimiento, operando de forma similar a la descrita en el apartado anterior (punto de fusión 130–132°C).

IR (KBr): 3320 (NH) cm^{-1} .

RMN (DMSO d_6): 2,9 (s, 3H, N-CH₃); 2,8-3,5 (m, 4H, C²-H y C³-H); 6,9 (d, 1H, J=7 Hz, C⁴-H); 7,0-7,3 (m, 3H, Ar-H); 7,4 (d, 1H, J=7 Hz, C⁵-H); 7,7-8,1 (m, 2H, C⁶-H y NH).

EM, m/e (intensidad relativa): 222 (M⁺, 98), 221 (57), 207 (29), 206 (39), 180 (23), 111 (21), 103 (24), 78 (100), 77 (37).

De una porción del compuesto 14 se precipitó el picrato que, recristalizado de etanol, presentó un punto de fusión de 190-192°C.

Análisis calculado para C₂₁H₁₇N₅O₇: C, 55,88; H, 3,80; N, 15,51. Encontrado: C, 55,81; H, 3,86; N, 15,06.

1,10-Dimetil-2,3-dihidro-1H-pirrólo[2,3-a]carbazol (12).

Operando de forma similar a la descrita para los dos casos anteriores, el compuesto 12 se obtuvo a partir de 11 con un 70% de rendimiento tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo como eluyente.

RMN (CDCl₃): 2,7 (s, 3H, N-CH₃); 2,8-3,2 (m, 2H, C³-H); 3,2-3,6 (m, 2H, C²-H); 3,9 (s, 3H, indolN-CH₃); 6,85 (d, 1H, J=7 Hz, C⁴-H); 6,95-7,4 (m, 3H, Ar-H); 7,45 (d, 1H, J=7 Hz, C⁵-H); 7,8 (d, 1H, J=7 Hz, C⁶-H).

De una porción del compuesto 12 se precipitó el picrato que, recristalizado de etanol, presentó un punto de fusión de 194-196°C.

Análisis calculado para C₂₂H₁₉N₅O₇: C, 56,77; H, 4,11; N, 15,05. Encontrado: C, 56,66; H, 3,99; N, 15,37.

1,2,3,4,5,6-Hexahidro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol (1).

Subre una disolución de 2,5 g (11 mmol) de 20-dese-til-4-desmetildasicarpidona (6) en 200 ml de dioxano anhidro se adicionaron, bajo atmósfera de nitrógeno, 4,2 g (110 mmol) de hidruro de aluminio y litio en pequeñas porciones. La suspensión resultante se calentó a la temperatura de reflujo, agitando enérgicamente durante 17 horas. Transcurrido este tiempo, se dejó enfriar a temperatura ambiente y, manteniendo una temperatura externa de 0°C con un baño de agua-hielo, se adicionaron 8 ml de agua para hidrolizar el exceso de hidruro de aluminio y litio. La mezcla resultante se filtró y el residuo sólido se digirió tres veces con cloroformo en caliente. Las fases orgánicas reunidas se concentraron a presión reducida, obteniéndose 2,4 g de un sólido espumoso que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: éter-acetona-dietilamina 70:30:5).

a) De las primeras fracciones eluidas se obtuvieron 0,52 g (rendimiento 22%) de un aceite que se identificó como el 2-(2-aminoetil)-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol (16).

IR (NaCl): 3470 (indolNH), 3120-3440 (NH₂) cm⁻¹.

RMN (CDCl₃): 1,0-2,9 (sc, 13H, alifáticos y NH₂); 6,7-7,5 (m, 4H, Ar-H); 8,1 (sa, 1H, indolNH).

De una porción de 16 se precipitó su picrato que, recristalizado de etanol, mostró un punto de fusión de 196-198°C.

Análisis calculado para C₂₀H₂₁N₅O₇: C, 54,18; H, 4,77; N, 15,79. Encontrado: C, 54,26; H, 4,56; N, 15,79.

b) Por elución continuada con la misma mezcla de disolventes se obtuvieron 1,2 g (rendimiento 53%) del compuesto tetracíclico 1.

IR (CHCl₃): 3480 (indolNH) cm⁻¹.

RMN (200 MHz, CDCl₃): 1,50-2,74 (sc, 8H, alicíclicos y N-H); 2,60 (d, J=18 Hz, 1H, C⁶-Heq); 3,10 (dd, J= 18, 7 Hz

1H, C⁶-Hax); 4,44 (ta, 1H, C¹-H); 7,00-7,76 (m, 4H, Ar-H); 8,1 (sa, 1H, N-H).

¹³C RMN (CDCl₃): 25,57 (d, C⁵); 28,70 (t, C⁶); 32,02 (t, C¹²); 32,19 (t, C⁴); 36,83 (t, C³); 44,38 (d, C¹); 108,38 (s, C^{11b}); 110,57 (d, C⁸); 116,92 (d, C¹¹); 119,06 (d, C⁹); 120,77 (d, C¹⁰); 125,65 (s, C^{11a}); 135,97 (s, C^{6a}); 136,56 (s, C^{7a}).

De una muestra del mismo se precipitó el picrato que, recristalizado de etanol absoluto, mostró un punto de fusión de 201-202°C.

Análisis calculado para C₂₀H₁₉N₅O₇: C, 54,42; H, 4,34; N, 15,86. Encontrado: C, 54,78; H, 4,31; N, 15,53.

c) Las últimas fracciones eluidas con la misma mezcla de disolventes proporcionaron 0,37 g (rendimiento 15%) de un sólido que se identificó como el 6-hidroxil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol (15). Una porción del mismo recristalizada de metanol mostró un punto de fusión de 225-227°C.

IR (KBr): 3400 (indolNH), 3000-3600 (O-H y N-H) cm⁻¹.

RMN (DMSO-d₆): 1,4-2,5 (sc, 7H, alicíclicos); 3,8 móvil (sa, 2H, N-H y O-H); 4,1 (ta, 1H, C¹-H); 4,9 (d, 1H, J=6 Hz, C⁶-H); 6,7-7,5 (m, 4H, Ar-H); 11,3 (sa, 1H, indolNH).

EM, m/e (intensidad relativa): 228 (M⁺, 27), 211 (13), 181 (26), 180 (27), 168 (54), 167 (100), 158 (15), 156 (14), 143 (21), 130 (21), 117 (12), 115 (12), 91 (8), 89 (9).

Análisis calculado para C₁₄H₁₆N₂O: C, 73,66; H, 7,06; N, 12,27. Encontrado: C, 73,41; H, 7,19; N, 12,08.

En uno de los ensayos, cuando finalizada la reacción el exceso de hidruro de aluminio y litio se destruyó con acetato de etilo en vez de hacerlo con agua, además de los anteriores compuestos se aisló el 2-etil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol (17).

IR (KBr): 3400 (indolNH) cm⁻¹.

RMN (CDCl_3): 1,1 (t, 3H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$); 1,3-3,3 (sc, 11H, alifáticos); 4,1 (ta, 1H, $\text{C}^1\text{-H}$); 6,7-7,5 (m, 4H, Ar-H); 8,5 (sa, 1H, NH).

De una porción del mismo se precipitó su hidrocloruro que, recristalizado de acetona, presentó un punto de fusión de 232-235°C.

Análisis calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{ClN}_2$: C, 69,43; H, 7,65; N, 10,12; Cl, 12,81. Encontrado: C, 69,22; H, 7,64; N, 9,98; Cl, 13,12.

6-Hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol (15).

Sobre una disolución de 300 mg (1,3 mmol) de la cetona 6 en 30 ml de metanol, se adicionaron 250 mg (6,6 mmol) de borohidruro sódico. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, al cabo de las cuales se añadieron 5 ml de acetona, prosiguiéndose la agitación durante otros 15 minutos. El disolvente se evaporó a presión reducida y el sólido resultante se filtró a través de una columna cromatográfica conteniendo gel de sílice. Las fracciones eluidas con cloroformo-metanol 85:15 proporcionaron 280 mg (rendimiento 92%) del alcohol 15, idéntico en sus datos físicos y espectroscópicos al descrito en el apartado anterior.

6,6-Etilendioxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol (18).

En un matraz provisto de un separador Dean Stark se disolvieron 68 mg (0,33 mmol) de ácido p-toluensulfónico

monohidrato y 1 ml (17,88 mmol) de etilén glicol en 30 ml de benceno anhidro. La mezcla resultante se calentó a reflujo, en constante agitación, durante 30 minutos. Seguidamente, se adicionaron 174 mg (0,66 mmol) del hidrocloreto de la cetona 6 y se continuó la calefacción durante 24 horas. Transcurrido este tiempo, se evaporó el benceno a presión reducida y sobre el residuo resultante se adicionó una disolución acuosa saturada de carbonato sódico que se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua, se secaron y evaporaron a presión reducida, obteniéndose un sólido espumoso que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. De las fracciones eluidas con cloroformo-metanol 95:5 se obtuvieron 122 mg (rendimiento 68%) del etilenacetal 18.

IR (CHCl_3): 3460 (NH) cm^{-1} .

RMN (CDCl_3): 1,6-2,9 (sc, 8H, alicíclicos, NH); 3,9-4,2 (m, 4H, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$); 4,35 (ta, 1H, $\text{C}^1\text{-H}$); 6,9-7,6 (m, 5H, Ar-H, NH).

De una muestra del mismo se precipitó el hidrocloreto que, recristalizado de acetato de etilo-metanol 95:5 mostró un punto de fusión de 233-234°C.

Análisis calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_2$: C, 62,64; H, 6,24; N, 9,13. Encontrado: C, 62,65; H, 6,23; N, 8,96.

2-(2-Aminoetil)carbazol-4-carbonitrilo (19).

Una disolución de 250 mg (1,1 mmol) del alcohol 15 y 540 mg (11,0 mmol) de cianuro sódico en 10 ml de dimetil sulfóxido se calentó a 125°C en atmósfera inerte durante 15 horas, al cabo de las cuales se dejó enfriar, se añadió agua y se extrajo tres veces con cloroformo. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con una disolución acuosa saturada con cloruro sódico, se secaron y

se concentraron a presión reducida, obteniéndose un sólido que, una vez purificado por filtración sobre alúmina neutra (cloroformo-metanol 1:1 como eluyente), rindió 100 mg (rendimiento 40%) del carbazol 19.

IR (KBr): 3000-3600 (NH), 2200 (CN) cm^{-1} .

RMN (200 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$): 2,94-3,14 (m, 4H, alifáticos); 7,26 (m, 1H, $\text{C}^6\text{-H}$); 7,34 (d, $J=1,5$ Hz, 1H, $\text{C}^1\text{-H}$); 7,46-7,52 (sc, 2H, $\text{C}^7\text{-H}$ y $\text{C}^8\text{-H}$); 7,60 (d, $J=1,5$ Hz, 1H, $\text{C}^3\text{-H}$); 8,45 (dt, $J=8, 1$ Hz, 1H, $\text{C}^5\text{-H}$).

De una porción del mismo se precipitó su picrato que, recristalizado de etanol, mostró un punto de fusión de 258-259°C.

Análisis calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_7$: C, 54,31; H, 3,47; N, 18,09. Encontrado: C, 54,36; H, 3,58; N, 17,68.

2-Cloroacetil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol (20).

A una disolución de 400 mg (1,9 mmol) de la amina 1 en 20 ml de diclorometano y 14 ml de una disolución acuosa 1N de hidróxido sódico se adicionaron lentamente, bajo atmósfera de nitrógeno, 0,3 ml (3,7 mmol) de cloruro de cloroacetilo disueltos en 10 ml de diclorometano. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas, transcurridas las cuales se separaron ambas fases y la capa acuosa se extrajo tres veces con diclorometano. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron y se concentraron a presión reducida obteniéndose 420 mg de un sólido que se purificó por cromatografía en columna sobre alúmina neutra. Las fracciones eluidas con benceno-cloroformo 4:6 rindieron 350 mg (rendimiento 65%) de la cloroacetamida 20. Una muestra analítica de

la misma recristalizada de acetona presentó un punto de fusión de 178-179°C.

IR (CHCl_3): 3470 (NH), 1620 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} .

RMN (200 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$): 1,6-2,4 (m, 4H, $\text{C}^4\text{-H}$ y $\text{C}^{12}\text{-H}$); 2,52 (m, 1H, $\text{C}^5\text{-H}$); 2,74 y 2,76 (2d, $J=17$ Hz, 1H, $\text{C}^6\text{-Heq}$); 2,66 y 3,06 (2td, $J=14, 4$ Hz, 1H, $\text{C}^3\text{-Hax}$); 3,16 (dd, $J=17, 7$ Hz, 1H, $\text{C}^6\text{-Hax}$); 3,42 y 4,24 (2dd, $J=14, 6$ Hz, 1H, $\text{C}^3\text{-Heq}$); 3,94 y 4,02 (2d, $J=12$ Hz, rotámero Z, $\text{Cl-CH}_2\text{-CO}$); 4,30 y 4,25 (2d, $J=12$ Hz, rotámero E, $\text{Cl-CH}_2\text{-CO}$); 5,24 y 6,06 (2ta, 1H, $\text{C}^1\text{-H}$); 7,00-7,20 (m, 2H, $\text{C}^9\text{-H}$ y $\text{C}^{10}\text{-H}$); 7,30 (d, $J=8$ Hz; 1H, $\text{C}^8\text{-H}$); 7,54 (d, $J=8$ Hz, 1H, $\text{C}^{11}\text{-H}$).

Análisis calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}$: C, 66,55; H, 5,93; N, 9,70. Hallado: C, 66,92; H, 5,96; N, 9,88.

2-Cloroacetil-6-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino [4,3-b]indol (21).

Sobre una disolución de 500 mg (2,21 mmol) de la amina 6 en 25 ml de cloroformo, a la que se habían añadido 700 mg de carbonato potásico anhidro, se adicionaron lentamente 0,26 ml (3,3 mmol) de cloruro de cloroacetilo disueltos en 10 ml de cloroformo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora 30 minutos. Transcurrido este tiempo, se añadieron 10 ml de agua y se mantuvo la agitación durante 20 minutos adicionales. Una vez separadas ambas fases, la capa acuosa se extrajo tres veces con cloroformo y los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua, se secaron y se concentraron a presión reducida obteniéndose un sólido que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. De las fracciones eluidas con benceno-cloroformo 2:8 se obtuvieron 640 mg (rendimiento 95%) de la cloroacetamida 21. Una porción de la misma recristalizada de acetona anhidra presentó un punto de fusión de 193-195°C.

IR (KBr): 3150–3500 (NH), 1610–1680 (C=O acilindol y amida) cm^{-1} .

RMN (200 MHz, CDCl_3 - CD_3OD): 1,96–2,44 (m, 3H, C^4 -H y C^{12} -Hax); 2,6 (dc, 1H, $J=13, 6, 3$ Hz, 1H, C^{12} -Heq); 2,95 (m, 1H, C^5 -Heq); 2,70 y 3,14 (2td, $J=14, 4, 5$ Hz, 1H, C^3 -Hax); 3,62 y 4,44 (2dd, $J=14, 5$ Hz, 1H, C^3 -Heq); 4,02 y 4,06 (2d, $J=12$ Hz, rotámero Z, $\text{Cl-CH}_2\text{-CO}$); 4,34 y 4,54 (2d, $J=12$ Hz, rotámero E, $\text{Cl-CH}_2\text{-CO}$); 5,50 y 6,34 (2ta, 1H, C^1 -H); 7,20 (t, $J=8$ Hz, 1H, C^{10} -H); 7,36–7,54 (m, 2H, C^8 -H y C^9 -H); 7,86 (d, $J=8$ Hz, 1H, C^{11} -H); 9,31 y 9,54 (2sa, 1H, NH).

^{13}C RMN (CDCl_3): 29,16 (t, C^4); 34,97 (t, ClCH_2); 39,26 (t, C^{12}); 41,29 (d, C^5); 41,39 (t, C^3); 41,76 (d, C^1); 112,85 (d, C^8); 121,51 (d, C^{11}); 122,40 (d, C^{10}); 124,33 (s, C^{11b}); 124,94 (s, C^{11a}); 127,77 (d, C^9); 133,24 (s, C^{6a}); 138,43 (s, C^{7a}); 165,65 (s, NCO); 192,60 (s, C^6).

Análisis calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_2 \cdot \frac{1}{2}\text{C}_3\text{H}_6\text{O}$: C, 63,35; H, 5,46; Cl, 10,68; N, 8,44. Hallado: C, 63,27; H, 5,47; Cl, 11,03; N, 8,08.

2-[2-(Cloroacetamido)etil]-1-(2-hidroxietoxi)carbazol (23).

Una disolución de 0,55 ml (1 mmol) de etilén glicol y 68 mg (0,33 mmol) de ácido *p*-toluensulfónico monohidrato en 50 ml de benceno anhidro se calentó a la temperatura de reflujo durante 30 minutos en un matraz provisto de un separador Dean-Stark. A continuación se adicionaron 200 mg (0,66 mmol) de la cloroacetamida 21 y se calentó de nuevo a reflujo durante 24 horas, al cabo de las cuales la mezcla de reacción se vertió sobre una disolución acuosa saturada de carbonato sódico. Una vez decantada la fase orgánica, la capa acuosa se extrajo tres veces con benceno. Los extractos bencénicos reunidos se secaron y concentraron a presión reducida obteniéndose un aceite denso que se purificó por cromatografía en

columna sobre gel de sílice. Las fracciones eluidas con cloroformo proporcionaron 100 mg (rendimiento 44%) del carbazol 23.

IR (CHCl_3): 3320-3500 (NH, OH), 1665 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} .

RMN (CDCl_3): 2,7-3,7 (sc, 5H, $\text{Ar}-(\text{CH}_2)_2-\text{N}$, OH); 3,9 (s, 2H, $\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{CO}$); 3,85-4,3 (m, 4H, $\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}$); 6,8 (d, $J=8$ Hz, 1H, C^4-H); 7,0-7,4 (m, 3H, C^6-H , C^7-H y C^8-H); 7,6 (d, $J=8$ Hz, 1H, C^4-H); 7,9 (d, $J=8$ Hz, 1H, C^5-H).

Análisis calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_3 \cdot \frac{1}{2}\text{CH}_3\text{OH}$: C, 61,24; H, 5,83; N, 7,72. Hallado: C, 61,57; H, 6,00; N, 7,54.

Cloroacetilación del 6-hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol (15).

Sobre una disolución de 500 mg (2,2 mmol) del compuesto 15 en 30 ml de cloroformo y 0,8 g de carbonato potásico en 15 ml de agua, se adicionaron lentamente 0,27 ml (3,3 mmol) de cloruro de cloroacetilo en 10 ml de cloroformo. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora 30 minutos a temperatura ambiente. A continuación se separaron ambas fases, la capa acuosa se extrajo tres veces con cloroformo y los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua, se secaron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Las fracciones eluidas con cloroformo proporcionaron 120 mg (rendimiento 19%) del 2-[2-(cloroacetamido)etil]carbazol (25). Una porción del mismo recristalizada de acetona presentó un punto de fusión de 218-219°C.

IR (KBr): 3400 (NH), 3220-3460 (NHamida), 1650 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} .

RMN ($\text{DMSO}-d_6$): 2,7-3,7 (sc, 4H, $\text{Ar}-(\text{CH}_2)_2-\text{N}$); 3,9

(s, 2H, Cl-CH₂-CO); 6,8-7,5 (m, 5H, Ar-H); 7,8-8,3 (m, 3H, C⁴-H, C⁵-H, NHamida); 11,0 (s, 1H, NHcarbazol).

Análisis calculado para C₁₆H₁₅ClN₂O: C, 67,02; H, 5,27; N, 9,77. Hallado: C, 66,63; H, 5,30; N, 9,61.

De las fracciones eluidas con cloroformo-metanol 95:5 se obtuvieron 200 mg (rendimiento 30%) de un sólido que se identificó como el 2-cloroacetil-6-hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol (24). Una porción del mismo recristalizada de cloroformo mostró un punto de fusión de 158-160°C.

IR (KBr): 3450 (NH), 3150-3380 (OH), 1625 (C=O) cm⁻¹.

RMN (CDCl₃-DMSO-d₆): 1,3-3,8 (sc, 7H, alicíclicos); 4,0 (s, rotámero Z, Cl-CH₂-CO); 4,3 y 4,5 (2d, J=10 Hz, rotámero E, Cl-CH₂-CO); 5,0 (d, J=6 Hz, 1H, C⁶-H); 5,2 y 5,8 (2ta, 1H, C¹-H); 6,8-7,5 (m, 4H, Ar-H).

Análisis calculado para C₁₆H₁₇ClN₂O₂·½H₂O: C, 62,13, H, 5,66; N, 9,06. Hallado: C, 62,14; H, 5,62; N, 9,04.

Fotociclación de la cloroacetamida 20.

Los ensayos de fotociclación de la cloroacetamida 20 se realizaron utilizando una lámpara de vapor de mercurio de media presión de 125W y un reactor de inmersión de cuarzo.

Una disolución de 950 mg (3,3 mmol) de la cloroacetamida 20 en 300 ml de metanol conteniendo 1 g (7,2 mmol) de carbonato potásico se irradió a temperatura ambiente, bajo atmósfera de nitrógeno, durante 3 horas 20 minutos, al cabo de los cuales la mezcla resultante se concentró a presión reducida. La separación de los productos obtenidos se realizó por sucesivas cromatografías en columna sobre gel de sílice, aislándose de este modo los siguientes compuestos.

a) De las fracciones eluidas con benceno-cloroformo 8:2 se obtuvo el 13-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,11-etano-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol (26) con un 28% de rendimiento. Una porción del mismo recristalizada de metanol absoluto mostró un punto de fusión de 283-285°C.

IR (KBr): 3120-3300 (NH), 1620 (C=O) cm^{-1} .

RMN (200 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$): 0,93 (tt, $J=14, 5$ Hz, 1H $\text{C}^4\text{-Hax}$); 1,88-2,04 (m, 1H, $\text{C}^4\text{-H}$); 2,02 (dd, $J=14, 3,5$ Hz, 1H $\text{C}^{14}\text{-Heq}$); 2,36 (d, $J=14$ Hz, 1H, $\text{C}^6\text{-Heq}$); 2,32-2,64 (sc, 2H, $\text{C}^5\text{-Heq}$ y $\text{C}^{14}\text{-Hax}$); 2,86-2,98 (m, 1H, $\text{C}^6\text{-Hax}$); 2,94 (td, $J=14$ 4 Hz, 1H, $\text{C}^3\text{-Hax}$); 3,48 y 4,78 (2d, $J=14$ Hz, 2H, $\text{C}^{12}\text{-H}$); 3,88 (ddd, $J=14, 5, 2$ Hz, 1H, $\text{C}^3\text{-Heq}$); 5,24 (t, $J=3,5$ Hz, 1H, $\text{C}^1\text{-Heq}$); 6,78 (d, $J=8$ Hz, 1H, $\text{C}^{10}\text{-H}$); 6,96 (t, $J=8$ Hz, 1H, $\text{C}^9\text{-H}$); 7,10 (d, $J=8$ Hz, 1H, $\text{C}^8\text{-H}$).

^{13}C RMN ($\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$): 24,85 (d, C^5); 27,18 (t, C^4); 28,06 (t, C^6); 32,24 (t, C^{14}); 36,77 (t, C^{12}); 42,11 (t, C^3); 47,44 (d, C^1); 110,41 (d, C^8); 114,53 (s, C^{11b}); 118,32 (d, C^{10}); 122,62 (d, C^9); 124,90 (s, C^{11a}); 126,96 (s, C^{11}); 133,75 (s, C^{6a}); 137,05 (s, C^{7a}); 172,58 (s, C^{13}).

EM, m/e (intensidad relativa): 253 (M^++1 , 14), 252 (M^+ , 100), 251 ($\text{M}^+ 1$, 14), 223 (20), 195 (17), 194 (16), 183 (20), 182 (50), 181 (51), 180 (82), 169 (21), 168 (39), 167 (52), 166 (20), 154 (53), 152 (23), 127 (21), 115 (24), 77 (16), 63 (15), 56 (40), 51 (18), 43 (20), 41 (40).

Análisis calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$: C, 76,16; H, 6,39; N, 11,10. Encontrado: C, 76,07; H, 6,68; N, 11,02.

b) De las fracciones eluidas con benceno-cloroformo 9:1 se obtuvo el 2-acetil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol (28) con un rendimiento aproximado del 5%. Sus datos físicos y espectroscópicos fueron idénticos al compuesto preparado por vía unívoca a partir de la amina 1 y cloruro de acetilo.

c) De las fracciones eluidas con cloroformo-metanol 96:4 se aisló el 6,13-dioxo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,11-etano-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol (27) con un 34% de rendimiento.

to. Una porción del mismo recristalizada de metanol absoluto presentó un punto de fusión superior a 320 °C.

IR (KBr): 3320–3600 (NH), 1615 (C=O lactama), 1660 (C=O acilindol) cm^{-1} .

RMN (200 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$): 1,68–1,88 (m, 1H, $\text{C}^4\text{-Heq}$); 1,90–2,08 (m, 1H, $\text{C}^4\text{-Hax}$); 2,45 (dtd, $J=12, 4, 5, 2$ Hz, 1H, $\text{C}^{14}\text{-Heq}$); 2,82 (d, $J=12$ Hz, 1H, $\text{C}^{14}\text{-Hax}$); 3,48 y 4,80 (2d, $J=15$ Hz, 2H, $\text{C}^{12}\text{-H}$); 3,50–3,62 (sc, 2H, $\text{C}^5\text{-Heq}$ y $\text{C}^3\text{-Hax}$); 4,3 (ddd, $J=14, 7, 2$ Hz, 1H, $\text{C}^3\text{-Heq}$); 5,44 (d, $J=4, 5$ Hz, 1H, $\text{C}^1\text{-Heq}$); 7,02 (dt, $J=7, 1$ Hz, 1H, $\text{C}^{10}\text{-H}$); 7,18 (dt, $J=9, 1$ Hz, 1H, $\text{C}^8\text{-H}$); 7,36 (dd, $J=9, 7$ Hz, 1H, $\text{C}^9\text{-H}$).

^{13}C RMN ($\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$): 26,87 (t, C^4); 32,57 (t, C^{14}); 34,57 (d, C^5); 39,32 (t, C^{12}); 43,37 (t, C^3); 58,84 (d, C^1); 115,32 (d, C^8); 124,33 (d, C^{10}); 130,97 (d, C^9); 172,21 (s, NC=O); 196,24 (s, indolC=O).

EM, m/e (intensidad relativa): 267 (M^++1 , 19), 266 (M^+ , 100), 238 (19), 237 (71), 211 (17), 210 (79), 209 (36), 196 (7), 167 (7).

Análisis calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$: C, 67,53; H, 5,62; N, 9,84. Encontrado: C, 67,33; H, 5,65; N, 9,74.

d) De las fracciones eluidas con cloroformo–metanol 9:1 se obtuvo el 11b-hidroximetil-6,13-dioxo-1,2,3,4,5,6,6a, 11b-octahidro-2,11-etano-1,5-metanoazocino[4,3-b] indol (29) con un rendimiento aproximado del 6%. Punto de fusión 275–280 °C.

IR (CHCl_3): 3300–3450 (NH, OH), 1630–1700 (NC=O, C=O) cm^{-1} .

RMN (200 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$): 1,04–1,34 (m, 1H, $\text{C}^4\text{-Hax}$); 1,82–2,06 (m, 2H, $\text{C}^{14}\text{-Hax}$ y $\text{C}^4\text{-Heq}$); 2,28 (d, $J=13$, 1H, $\text{C}^{14}\text{-Heq}$); 2,82–3,10 (sc, 3H, $\text{C}^3\text{-Hax}$, $\text{C}^{6a}\text{-H}$, $\text{C}^5\text{-Heq}$); 3,20 y 3,42 (2d, $J=13$ Hz, 2H, $\text{C}^{12}\text{-H}$); 3,48 y 3,58 (2d, $J=11$ Hz, 2H, CH_2OH); 3,56 (dd, $J=13, 6, 5$ Hz, 1H, $\text{C}^3\text{-Heq}$); 4,5 (d, $J=4$ Hz, 1H, $\text{C}^1\text{-Heq}$); 6,76 (d, $J=8$ Hz, 1H, $\text{C}^{10}\text{-H}$); 6,94 (d, $J=8$ Hz, 1H, $\text{C}^8\text{-H}$); 7,12 (t, $J=8$ Hz, 1H, $\text{C}^9\text{-H}$).

^{13}C RMN ($\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$): 25,10 (t, C^4); 30,15 (t, C^{14}); 35,38 (t, C^{12}); 36,38 (d, C^5); 43,21 (t, C^3); 53,03 (d, C^1); 53,25 (s, C^{11b}); 63,21 (d, C^{6a}); 69,22 (t, CH_2OH), 115,39 (d C^8); 125,23 (d, C^{10}); 128,65 (d, C^9); 179,49 (s, C=O lacta-
ma).

EM, m/e (intensidad relativa): 299 ($\text{M}^+ + 1$, 8); 298 (M^+ , 35), 268 (26), 267 (100), 239 (35), 170 (18), 167 (10), 152 (11), 130 (11), 115 (18), 83 (15), 82 (18), 77 (10), 55 (15).

Cuando se operó de manera similar pero el tiempo de irradiación de la cloroacetamida 20 fué sólo de 45 minutos, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice, se aislaron el compuesto pentacíclico 26 y el 2-acilindol 27 con rendimientos del 40% y del 10%, respectivamente.

Fotociclación de la cloroacetamida 21.

Los ensayos de fotociclación de la cloroacetamida 21 se realizaron utilizando las mismas condiciones de irradiación descritas para la cloroacetamida 20. De las tres pruebas efectuadas, dos en metanol (3 horas) y una en acetonitrilo (9 horas), el único compuesto aislable fué la acetamida 30 con rendimientos que oscilaron alrededor del 20%. La purificación de la mezcla de reacción, una vez evaporado el disolvente, se realizó en todos los casos por cromatografía en columna sobre gel de sílice, de la que el producto 30 se obtuvo por elución con cloroformo. Una porción de 30 recristalizada de metanol-éter presentó un punto de fusión de 265°C (desc.).

IR (KBr): 3000-3400 (NH), 1660 (C=O acilindol),

1605 (C=O amida) cm^{-1} .

RMN (DMSO- d_6): 1,5-4,5 (sc, 7H, alicíclicos); 1,9 y 2,4 (2s, 3H, CH_3CO); 5,6 y 6,2 (2ta, 1H, $\text{C}^1\text{-H}$); 6,8-7,8 (m, 4H, Ar-H).

Análisis calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 71,62; H, 6,01; N, 10,44. Encontrado: C, 71,76; H, 6,11; N, 10,32.

2-Acetil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino [4,3-b] indol (28).

Sobre una disolución de 200 mg (0,9 mmol) de la amina 1 en 15 ml de diclorometano y 5 ml de una disolución acuosa de hidróxido sódico 1N, se adicionaron lentamente 0,15 ml (1,9 mmol) de cloruro de acetilo disueltos en 6 ml de diclorometano. La mezcla resultante se mantuvo a temperatura ambiente durante 5 horas, al cabo de las cuales, se decantaron las dos fases y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron y concentraron a presión reducida, obteniéndose 173 mg (rendimiento 72%) de la acetamida 28. Una porción de la misma recristalizada de acetona presentó un punto de fusión de 195-197°C.

IR (KBr): 3120-3300 (NH), 1610 (C=O) cm^{-1} .

RMN (200 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$): 1,56-2,16 (m, 4H, $\text{C}^4\text{-H}$ y $\text{C}^{12}\text{-H}$); 2,00 y 2,42 (2s, 3H, CH_3CO); 2,5 (m, 1H, $\text{C}^5\text{-H}$); 2,71 y 2,73 (2d, 1H, $\text{C}^6\text{-Heq}$); 2,61 y 3,03 (2td, $J=14,5, 4$ Hz 1H, $\text{C}^3\text{-Hax}$); 3,16 (dd, $J=17, 7$ Hz, 1H, $\text{C}^6\text{-Hax}$); 3,42 y 4,36 (2dd, $J=13,5, 5,5$ Hz, 1H, $\text{C}^3\text{-Heq}$); 5,20 y 6,16 (2ta, 1H, $\text{C}^1\text{-H}$); 7,00-7,42 (m, 3H, Ar-H); 7,60 (d, 1H, $\text{C}^{11}\text{-H}$); 8,22 y 8,38 (2sa, 1H, NH).

Análisis calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$: C, 75,56; H, 7,13; N, 11,01. Encontrado: C, 75,86; H, 7,23; N, 11,17.

2-Acetil-6-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino [4,3-b] indol (30).

Sobre una disolución de 150 mg (0,66 mmol) de la amina 6 en 20 ml de diclorometano y 250 mg de carbonato potásico en 5 ml de agua, se adicionaron lentamente 0,1 ml (1,0 mmol) de cloruro de acetilo disueltos en 5 ml de diclorometano. Finalizada la adición, la mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 1 hora 30 minutos, al cabo de los cuales, se añadieron 15 ml de una disolución acuosa saturada de carbonato potásico. Una vez separadas ambas fases, la capa acuosa se extrajo tres veces con diclorometano. Los extractos orgánicos reunidos se secaron y concentraron a presión reducida obteniéndose 152 mg (rendimiento 85%) de la acetamida 30, la cual presentó los mismos datos físicos y espectroscópicos que la obtenida en los ensayos de fotociclación de la cloroacetamida 21.

Intentos de ciclación de la cloroacetamida 20 en medio básico.

Una disolución de 217 mg (0,75 mmol) de la cloroacetamida 20 y 623 mg (3,8 mmol) de yoduro potásico en 8 ml de N,N-dimetilformamida destilada se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 5 horas bajo atmósfera de nitrógeno. Seguidamente se adicionaron 126 mg (1,13 mmol) de terc-butóxido potásico recién sublimado y la mezcla se agitó durante tres horas a la misma temperatura. Transcurrido este tiempo, se añadió agua y diclorometano y, una vez separadas ambas fases, la capa acuosa se extrajo tres veces con diclorometano. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua, se secaron y evaporaron a presión reducida obteniéndose un sólido espumoso que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de

sílice.. Las fracciones eluidas con cloroformo-metanol 98:2 proporcionaron 116 mg (rendimiento 52%) de 2- [(dimetilamino)acetil] -1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino [4,3-b] indol (31). Una porción del mismo recristalizada de acetona-éter mostró un punto de fusión de 192-194°C.

IR (CHCl_3): 3470 (NH), 2780 y 2820 ($(\text{CH}_3)_2\text{N}$), 1640 (C=O) cm^{-1} .

RMN (CDCl_3): 1,3-3,5 (m, 9H, alicíclicos); 2,2 y 2,4 (2s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$); 2,9 y 3,3 (2s, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-CO}$); 5,3 y 5,9 (2ta, 1H, NCH); 6,7-7,5 (m, 4H, Ar-H); 8,5 y 8,7 (2sa, 1H, NH).

Análisis calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O} \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$: C, 71,52; H, 7,78; N, 13,91. Hallado: C, 71,57; H, 7,71; N, 13,76.

2-[(Dimetilamino)acetil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino [4,3-b] indol (31).

Una disolución de 300 mg (1 mmol) de la cloroacetamida 20, 848 mg (10 mmol) del hidrocloreuro de dimetilamina y 2 g de carbonato potásico anhidro en 15 ml de *N,N*-dimetilformamida se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, al cabo de las cuales, se añadió agua y diclorometano. Una vez decantadas ambas fases, la capa acuosa se extrajo tres veces con diclorometano. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron y concentraron a presión reducida obteniéndose un residuo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. De las fracciones eluidas con cloroformo-metanol 98:2 se obtuvieron 150 mg (rendimiento 49%) de un sólido que se identificó como el 2- [(dimetilamino)acetil] -1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino [4,3-b] indol (31) y que presentó los mismos datos físicos y espectroscópicos que el obtenido en la reacción anterior.

2-[(Feniltio)acetil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino
[4,3-b]indol (32).

Sobre una disolución de 3,0 g (14,1 mmol) de la amina 1 en 180 ml de diclorometano y 30 ml de hidróxido sódico 1N, se adicionaron lentamente 5,3 g (28,3 mmol) de cloruro de (feniltio)acetilo¹⁰² disueltos en 90 ml de diclorometano. La mezcla resultante se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 3 horas, transcurridas las cuales se decantaron ambas fases y la capa acuosa se extrajo tres veces con diclorometano. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua saturada de cloruro sódico, se secaron y se concentraron a presión reducida, obteniéndose un sólido espumoso que se purificó por cromatografía en columna sobre alúmina neutra. De las fracciones eluidas con cloroformo se obtuvieron 4,8 g (rendimiento 95%) de la amida 32. Una porción de la misma recristalizada de benceno-hexano presentó un punto de fusión de 165-167°C.

IR (KBr): 3400 (NH), 1620 (C=O) cm⁻¹.

RMN (200 MHz, CDCl₃): 1,54-2,18 (sc, 4H, C⁴-H y C¹²-H); 2,48 (sc, 1H, C⁵-H); 2,68 y 2,70 (2d, J=18 Hz, 1H, C⁶-Heq); 2,96 y 2,58 (2td, J=14, 4 Hz, 1H, C³-Hax); 3,14 (dd, J=18, 6 Hz, 1H, C⁶-Hax); 3,44 y 4,28 (2dd, J=14, 4, 8 Hz, 1H, C³-Heq); 3,64 (s, rotámero Z, S-CH₂-CO); 4,01 y 4,22 (2d, J=14 Hz, rotámero E, S-CH₂-CO); 5,26 y 6,14 (2ta, 1H, C¹-H); 7,0-7,6 (m, 9H, Ar-H); 8,16 y 8,34 (2sa, 1H, NH).

Análisis calculado para C₂₂H₂₂N₂OS: C, 72,82; H, 6,12; N, 7,73. Encontrado: C, 72,73; H, 6,22; N, 7,66.

2-[(Fenilsulfinil)acetil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoa-
zocino[4,3-b]indol (33).

Sobre una disolución de 1,2 g (3,3 mmol) del sulfuro 32 en 15 ml de diclorometano, conteniendo 0,5 g

(6,6 mmol) de bicarbonato sódico, se adicionó 1,0 g (4,9 mmol) de ácido m-cloroperbenzoico del 85% disuelto en 8 ml de diclorometano. La mezcla se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente, tras lo que se añadieron 20 ml de una disolución acuosa de carbonato sódico. Una vez separadas ambas fases, la capa acuosa se extrajo con diclorometano y los extractos orgánicos reunidos se lavaron con una disolución saturada de cloruro sódico, se secaron y se concentraron a presión reducida obteniéndose un sólido espumoso que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. De las fracciones eluidas con cloroformo se obtuvieron 0,9 g (rendimiento 72%) del sulfóxido 33 en forma de una mezcla de diastereoisómeros. Una porción de dicha mezcla recristalizada de acetona presentó un punto de fusión de 190–192°C.

IR (KBr): 3120–3400 (NH), 1620 (C=O), 1045 (S=O)cm⁻¹.

RMN (200 MHz, CDCl₃): 1,50–2,08 (sc, 4H, C⁴-H y C¹²-H); 2,34–3,42 (sc, 5H, C³-H, C⁵-H y C⁶-H); 6,98–7,88 (m, 9H, Ar-H); 8,14 y 8,28 (2sa, 1H, NH); Diastereoisómero a: 3,60 y 4,01 (2d, J=14 Hz, rotámero Z, OS-CH₂-CO); 4,25 y 4,35 (2d, J=14 Hz, rotámero E, OS-CH₂-CO); 5,06 y 6,14 (2ta, 1H, C¹-H); Diastereoisómero b: 3,82 y 3,88 (2d, J=14 Hz, rotámero Z, OS-CH₂-CO); 3,95 y 4,46 (2d, J=14 Hz, rotámero E, OS-CH₂-CO); 5,22 y 6,04 (2ta, 1H, C¹-H).

Análisis calculado para C₂₂H₂₂N₂O₂S.H₂O: C, 66,64; H, 6,10; N, 7,06; s, 8,08. Encontrado: C, 66,82; H, 5,81; N, 6,80; S, 7,75.

2-[bis(Feniltio)acetil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino [4,3-b]indol (37).

Sobre una disolución, mantenida a 0°C, de 200 mg (0,5 mmol) del sulfóxido 33 y 0,08 ml (0,6 mmol) de trietilamina recién purificada, en 8 ml de diclorometano anhidro,

se adicionaron, bajo atmósfera de nitrógeno, 0,09 ml (0,6 mmol) de anhídrido trifluoroacético. La mezcla resultante se agitó durante 20 minutos a 0°C y seguidamente se dejó que alcanzase la temperatura ambiente. Al cabo de 2 horas se vertió sobre 10 ml de una disolución acuosa saturada de carbonato sódico y, una vez separadas ambas fases, la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua saturada de cloruro sódico, se secaron y concentraron a presión reducida, obteniéndose un residuo que, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo-metanol 98:2 como eluyente), se identificó como el ditioacetil 37.

IR (CHCl₃): 3460 (NH), 1630 (C=O) cm⁻¹.

RMN (200 MHz, CDCl₃): 1,56-2,22 (sc, 4H, C⁴-H y C¹²-H); 2,53 (m, 1H, C⁵-H); 2,72 (d, J=18 Hz, 1H, C⁶-Heq); 2,97 (td, J=14 y 4 Hz, 1H, C³-Hax); 3,18 (dd, J=18 y 6 Hz, 1H, C⁶-Hax); 4,93 (s, 1H, SCHS); 6,06 (ta, 1H, C¹-H); 7,00-7,56 (m, 14H, Ar-H); 8,00 (sa, 1H, NH).

Operando de forma similar, cuando tras la adición del anhídrido trifluoroacético se concentró la mezcla de reacción a la mitad de su volumen y se añadieron 10 ml de benceno, calentando seguidamente durante 4 horas a la temperatura de reflujo, los resultados obtenidos fueron comparables a los descritos anteriormente.

2-[2-Acetoxi-2-(feniltio)acetil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol (38).

Sobre una disolución, mantenida a 0°C con un baño de agua hielo, de 200 mg (0,5 mmol) del sulfóxido 33 en 4 ml de diclorometano anhidro conteniendo 200 mg (2,4 mmol) de acetato sódico se adicionaron, bajo atmósfera

de nitrógeno, 0,16 ml (1,2 mmol) de anhídrido trifluoroacético. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 20 minutos, transcurridos los cuales, se añadieron 10 ml de benceno y se calentó a la temperatura de reflujo durante 3 horas. Una vez enfriada la mezcla, se adicionaron 15 ml de una disolución acuosa al 20% de bicarbonato sódico y, tras separar ambas fases, la capa acuosa se extrajo con benceno. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron y concentraron a presión reducida, obteniéndose un residuo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice.

De las fracciones eluidas con benceno-cloroformo 6:4 se obtuvo un sólido espumoso, consistente en una mezcla diastereomérica del α -acetoxisulfuro 38 en la que predominaba 38b. Las señales más significativas en el espectro de RMN (200 MHz) de este compuesto son:

(CDCl₃): 2,12 y 2,21 (2s, 3H, CH₃CO); 5,97 y 5,45 (2ta, 1H, C¹-H); 6,36 y 6,97 (2s, 1H, CHCON).

De las fracciones eluidas con benceno-cloroformo 1:1 se obtuvo un sólido, mezcla de diastereoisómeros del compuesto 38 en la que predominaba 38a. Las señales más significativas en el espectro de RMN (200 MHz) de éste compuesto son:

(CDCl₃): 2,14 y 2,17 (2s, 3H, CH₃CO); 6,06 y 5,38 (2ta, 1H, C¹-H); 6,40 y 6,76 (2s, 1H, CHCON).

2-[(Feniltio)acetil]-7-tosil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol (34).

A una disolución de 2 g (5,5 mmol) del compuesto 32 en 100 ml de benceno se añadieron 0,2 g (0,6 mmol) de hidrogenosulfato de tetrabutilamonio y 30 ml de una disolución acuosa de hidróxido sódico al 50%. La mezcla

resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, al cabo de los cuales se adicionaron lentamente 1,6 g (8,3 mmol) de cloruro de tosilo disueltos en 45 ml de benceno. Transcurridas 3 horas, se decantaron ambas fases y la capa orgánica se lavó tres veces con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó y se concentró a presión reducida obteniéndose un sólido espumoso que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. De las fracciones eluidas con benceno-cloroformo 7:3 se obtuvieron 2,1 g (rendimiento 74%) del tosilderivado 34. Una porción del mismo recristalizada de benceno-hexano presentó un punto de fusión de 53-55°C.

IR (KBr): 1630 (C=O), 1370 y 1170 (SO₂N) cm⁻¹.

RMN (200 MHz, CDCl₃): 1,54-2,06 (sc, 4H, C⁴-H y C¹²-H); 2,33 (s, 3H, CH₃Ar); 2,42 (sc, 1H, C⁵-H); 2,76 (td, J=14, 4 Hz, 1H, C³-Hax); 3,12 (d, J=18 Hz, 1H, C⁶-Heq); 3,26 (dd, J=18, 6 Hz, 1H, C⁶-Hax); 3,44 (dd, J=14, 6 Hz, 1H, C³-Heq); 3,62 (s, rotámero Z, S-CH₂-CO); 3,94 y 4,12 (2d, J=14 Hz, rotámero E, S-CH₂-CO); 5,16 y 6,02 (2ta, 1H, C¹-H); 7,1-7,7 (m, 12H, ArH); 8,10 (d, 1H, ArH).

Análisis calculado para C₂₉H₂₈N₂O₃S₂: C, 67,41; H, 5,46; N, 5,42; S, 12,41. Encontrado: C, 67,69; H, 5,44; N, 5,28; S, 12,25.

2-[(Fenilsulfinil)acetil]-7-tosil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol (35).

Sobre una disolución de 2,3 g (4,5 mmol) del compuesto 32 en 20 ml de diclorometano conteniendo 0,8 g (9,5 mmol) de bicarbonato sódico, se adicionaron 1,4 g (6,7 mmol) de ácido m-cloroperbenzoico del 85% disueltos en 10 ml de diclorometano. Tras mantener la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 5 horas, se añadieron

30 ml de agua y, una vez separadas ambas fases, la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron y se concentraron a presión reducida, obteniéndose un residuo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice.

De las fracciones eluidas con benceno-cloroformo 9:1 se separaron 0,3 g (rendimiento 12%) del 2-[(fenilsulfonyl)acetyl]-7-tosyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-metanoazocino [4,3-b]indol (36). Una porción del mismo recristalizado de benceno-hexano presentó un punto de fusión de 92-94°C.

IR (KBr): 1640 (C=O), 1170 y 1370 (SO₂N), 1160 y 1320 (ArSO₂) cm⁻¹.

RMN (200 MHz, CDCl₃): 1,56-2,14 (sc, 4H, C⁴-H y C¹²-H); 2,33 (s, 3H, CH₃Ar); 2,54 (m, 1H, C⁵-H); 2,76 (td, J=14, 4 Hz, 1H, C³-Hax); 3,12 (d, J=18 Hz, 1H, C⁶-Heq); 3,28 (dd, J=18, 6 Hz, 1H, C⁶-Hax); 3,62 (dd, J=14, 6 Hz, 1H, C³-Heq); 4,08 y 4,16 (2d, J=14 Hz, rotámero Z, SO₂-CH₂-CO); 4,26 y 4,78 (2d, J=14 Hz, rotámero E, SO₂-CH₂-CO); 5,28 y 5,94 (2ta, 1H, C¹-H); 7,1-7,8 (m, 12H, ArH); 8,1 (d, 1H, ArH).

Análisis calculado para C₂₉H₂₈N₂O₅S₂: C, 63,48; H, 5,14; N, 5,11; S, 11,69. Encontrado: C, 63,46; H, 4,99; N, 5,17; S, 11,44.

De las fracciones eluidas con benceno-cloroformo 7:3 se obtuvo uno de los diastereoisómeros (b) del sulfóxido 35.

IR (KBr): 1630 (C=O), 1370 y 1170 (SO₂N), 1045 (S=O) cm⁻¹.

RMN (200 MHz, CDCl₃): Diastereoisómero b: 1,5-1,96 (sc, 4H, C⁴-H y C¹²-H); 2,33 (s, 3H, CH₃Ar); 2,46 (m, 1H, C⁵-H); 2,74 (td, J=14, 4 Hz, 1H, C³-Hax); 3,08 (d, J=18 Hz, 1H, C⁶-Heq); 3,24 (dd, J=18, 6 Hz, 1H, C⁶-Hax); 3,36 (dd, J=14, 6 Hz, 1H, C³-Heq); 3,83 (s, rotámero Z, SO-CH₂-CO); 3,88 y 4,42 (2d, J=14 Hz, rotámero E, SO-CH₂-CO); 5,14 y

5,94 (2ta, 1H, C¹-H); 7,16-7,70 (m, 12H, ArH); 8,1 (d, 1H, ArH).

De las fracciones eluidas con benceno-cloroformo 1:1 se obtuvo el diastereoisómero a del sulfóxido 35.

IR (KBr): 1630 (C=O), 1370 y 1170 (SO₂N), 1045 (S=O) cm⁻¹.

RMN (200 MHz, CDCl₃): Diastereoisómero a: 1,50-2,06 (sc, 4H, C⁴-H y C¹²-H); 2,35 (s, 3H, CH₃Ar); 2,44-2,66 (m, 2H, C³-Hax y C⁵-H); 3,10 (d, J=18 Hz, 1H, C⁶-Heq); 3,26 (dd, J=18, 6 Hz, 1H, C⁶-Hax); 3,38 (dd, J=14, 6 Hz, 1H, C³-Heq); 3,60 y 4,00 (2d, J=14 Hz, rotámero Z, SO-CH₂-CO); 4,20 y 4,31 (2d, J=14 Hz, rotámero E, SO-CH₂-CO); 5,00 y 6,06 (2ta, 1H, C¹-H); 7,16-7,70 (m, 12H, ArH); 8,1 (d, 1H, ArH).

Rendimiento global de los sulfóxidos 35: 74%.

Una porción de la mezcla de diastereoisómeros del compuesto 35 recristalizada de benceno-hexano mostró un punto de fusión de 76-78°C.

Análisis calculado para C₂₉H₂₈N₂O₄S₂: C, 65,39; H, 5,30; N, 5,26; S, 12,04. Encontrado: C, 65,09; H, 5,30; N, 5,22; S, 11,75.

2-[bis(Feniltio)acetil]-7-tosil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol (40).

Sobre una disolución de 500 mg (0,9 mmol) del sulfóxido 35 en 6 ml de diclorometano mantenida a 0°C con un baño de hielo se adicionaron bajo atmósfera de nitrógeno 0,17 ml (1,2 mmol) de anhídrido trifluoroacético y se prosiguió la agitación durante 10 minutos. Transcurrido este tiempo, la disolución se concentró a la mitad de su volumen con la ayuda de una corriente de nitrógeno. Seguidamente se añadieron 20 ml de clorobenceno y la mezcla resultante se calentó a la temperatura de reflujo

durante 3 horas, al cabo de las cuales, se dejó enfriar y se vertió sobre 30 ml de una disolución acuosa al 20% de bicarbonato sódico. Una vez separadas ambas fases, la capa acuosa se extrajo tres veces con diclorometano y los extractos orgánicos reunidos se secaron y concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. De las fracciones eluidas con benceno-cloroformo 9:1 se obtuvieron 190mg (rendimiento 65%) del ditioacetal 40.

IR (CHCl_3): 1630 ($\text{C}=\text{O}$), 1370 y 1170 (SO_2N) cm^{-1} .

RMN (200 MHz, CDCl_3): 1,54–2,00 (sc, 4H, $\text{C}^4\text{-H}$, $\text{C}^{12}\text{-H}$); 2,30 (s, 3H, CH_3Ar); 2,50 (m, 1H, $\text{C}^5\text{-H}$); 2,66 (td, $J=14$, 4 Hz, 1H, $\text{C}^3\text{-Hax}$); 3,12 (d, $J=18$ Hz, 1H, $\text{C}^6\text{-Heq}$); 3,26 (dd, $J=18$, 6 Hz, 1H, $\text{C}^6\text{-Hax}$); 3,56 (dd, $J=14$, 6 Hz, 1H, C^3Heq); 5,04 (s, 1H, SCHS); 5,98 (ta, 1H, $\text{C}^1\text{-H}$); 6,96–7,80 (m, 17H, ArH); 8,1 (d, 1H, ArH).

EM, m/e : 624 (M^+).

2-[2-Acetoxi-2-(feniltio)acetil]-7-tosil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol (41).

Una disolución de 250 mg (0,47 mmol) del sulfóxido 35 en 10 ml de anhídrido acético recién destilado se calentó a la temperatura de reflujo durante 3 horas. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se vertió sobre 30 ml de agua, se alcalinizó con carbonato sódico y se agitó a temperatura ambiente hasta la total hidrólisis del anhídrido acético. La disolución resultante se extrajo con diclorometano y los extractos orgánicos reunidos se secaron y se concentraron a presión reducida obteniéndose un sólido espumoso que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. De las fracciones eluidas con benceno-cloroformo 7:3 se obtuvieron 240 mg (rendimiento 90%) del α -acetoxisulfuro 41 como una mezcla de diastereo-isómeros.

IR (CHCl_3): 1740 ($\text{C}=\text{O}$ ester); 1650 ($\text{C}=\text{O}$ amida), 1370 y 1170 (SO_2N) cm^{-1} .

RMN (CDCl_3): 1,4–3,8 (sc, 9H, alicíclicos); 2,05 y 2,10 (2s, 3H, CH_3CO); 2,25 (s, 3H, CH_3Ar); 5,60 y 5,65 (2ta, 1H, $\text{C}^1\text{—H}$); 6,00 y 6,10 (2s, 1H, OCHS); 6,60–8,00 (m, 13H, ArH).

Análisis calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 62,76; H, 5,40; N, 4,72. Encontrado: C, 62,77; H, 5,22; N, 4,95.

Tratamiento del α -acetoxisulfuro 41 con trifluoruro de boro-eterato.

Sobre una disolución de 230 mg (0,4 mmol) del α -acetoxisulfuro 41 en 10 ml de diclorometano anhidro, se adicionó 1 ml (8,1 mmol) de trifluoruro de boro-eterato y la mezcla resultante se calentó a la temperatura de reflujo durante 40 horas. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se vertió sobre 10 ml de una disolución acuosa al 10% de carbonato sódico. Una vez decantadas ambas fases, la capa acuosa se extrajo con diclorometano y los extractos orgánicos reunidos se lavaron con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron y se concentraron a presión reducida, obteniéndose un residuo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. De las fracciones eluidas con benceno-cloroformo 9:1 se obtuvo un sólido espumoso que coincidió en sus datos físicos y espectroscópicos y R_f en cromatografía en capa fina con el ditioacetal 40.

2-(2-Hidroxietil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino
[4,3-b]indol (42).

Sobre una disolución de 1,5 g (7,07 mmol) de la amina 1 en 60 ml de una mezcla 9:1 de tetrahidrofurano-metanol mantenida a -20°C mediante un baño exterior de acetona- CO_2 , se añadieron 2 g (45,5 mmol) de óxido de etileno. Una vez cerrado herméticamente el reactor, la mezcla resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 66 horas. Finalizada la reacción, se evaporó el disolvente a presión reducida, obteniéndose un sólido espumoso que se filtró sobre alúmina neutra utilizando cloroformo como eluyente. Se obtuvieron así 1,7 g (rendimiento 94%) de la etanolamina 42. Punto de fusión $66-67^{\circ}\text{C}$.

IR (KBr): 3400 (NH), 3100-3600 (OH) cm^{-1} .

RMN (CDCl_3): 1,3-3,3 (sc, 10H, alicíclicos, OH); 3,5-4,0 (m, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{O}$); 4,1 (ta, 1H, NCH); 6,8-7,5 (m, 4H, ArH); 8,1 (sa, 1H, NH).

Análisis calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 70,04; H, 8,02; N, 10,21. Encontrado: C, 70,39; H, 7,63; N, 10,00.

2-[2,2-(Dietoxi)etil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazoci-
no [4,3-b]indol (43).

Una disolución de 1,0 g (4,7 mmol) de la amina 1 y 1,4 g (7,1 mmol) del dietil acetal del bromoacetaldehído en 100 ml de dioxano anhidro conteniendo 1 g de carbonato sódico anhidro se calentó a la temperatura de reflujo durante 8 horas, al cabo de las cuales se eliminó el dioxano por evaporación a presión reducida. Sobre el residuo resultante se adicionaron 100 ml de una disolución acuosa al 20% de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo tres veces con cloroformo. Los extractos orgánicos reunidos se concentraron y evaporaron a presión

reducida obteniéndose un residuo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. De las fracciones eluidas con cloroformo-metanol 97:3 se obtuvo 1,0 g (rendimiento 64%) del compuesto 43.

IR (CHCl_3): 3460 (NH), 1130 y 1050 (C-O) cm^{-1} .

RMN (CDCl_3): 1,2 (ca, J=7 Hz, 6H, CH_3CH_2); 1,2-3,7 (m, 11H, alifáticos); 3,5 (m, 4H, CH_2O); 4,2 (ta, 1H, $\text{C}^1\text{-H}$); 4,6 (t, J=5 Hz, 1H, OCHO); 6,8-7,2 (m, 3H, ArH); 7,4-7,7 (m, 1H, $\text{C}^{11}\text{-H}$); 8,2 (sa, 1H, NH).

2-[2,2-(Dietoxi)etil]-7-tosil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol (44).

Una mezcla bifásica formada por una disolución de 400 mg (1,2 mmol) del compuesto 43 en 30 ml de benceno y 15 ml de hidróxido sódico acuoso al 50% conteniendo 41 mg (0,12 mmol) de hidrogenosulfato de tetrabutilamonio se agitó durante 10 minutos. A continuación se adicionaron 350 mg (1,8 mmol) de cloruro de tosilo disueltos en 10 ml de benceno. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante tres horas, al cabo de las cuales se adicionaron 30 ml de agua, se decantaron ambas fases y la capa acuosa se extrajo con benceno. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua saturada de cloruro sódico, se secaron y se concentraron a presión reducida obteniéndose un aceite denso que tras purificación por cromatografía en columna sobre alúmina neutra (eluyente: benceno-cloroformo 1:1) rindió 480 mg (rendimiento 82%) del derivado tosilado 44.

IR (CHCl_3): 1370 y 1170 (SO_2N), 1050 (C O) cm^{-1} .

RMN (CDCl_3): 1,2 (ca, J=7 Hz, 6H, CH_3CH_2); 2,3 (s, 3H, CH_3Ar); 3,5 (m, 4H, CH_2O); 4,1 (ta, 1H, C^1H); 4,5 (t, J=5 Hz, 1H, OCHO); 6,8-7,3 (m, 4H, ArH); 7,4-7,7 (m, 3H, ArH); 7,9-8,2 (m, 1H, ArH).

De una muestra del compuesto 44 se precipitó su picrato que, recristalizado de etanol mostró un punto de fusión de 81–83°C.

Análisis calculado para $C_{33}H_{37}N_5O_{11}S$: C, 55,69; H, 5,24; N, 9,84; S, 4,51. Encontrado: C, 55,35; H, 4,95; N, 9,89; S, 4,52.

7-Tosil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol
(45).

En un matraz provisto de un separador Dean-Stark se dispuso una disolución de 95 mg (0,5 mmol) de ácido p toluensulfónico monohidrato en 50 ml de benceno a la que, tras calefacción durante 1 hora a la temperatura de reflujo, se añadieron 200 mg (0,4 mmol) del compuesto 44. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 20 horas, al cabo de las cuales se vertió sobre 50 ml de una disolución acuosa saturada de carbonato sódico y, una vez separadas ambas fases, la capa acuosa se extrajo tres veces con benceno. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua saturada de cloruro sódico, se secaron y se concentraron a presión reducida obteniéndose un residuo que, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente cloroformo-metanol 9:1), rindió 120 mg (rendimiento 79%) de la amina secundaria 45.

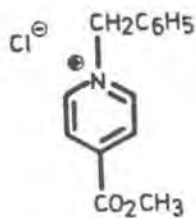
IR ($CHCl_3$): 1370 y 1170 (SO_2N) cm^{-1} .

RMN ($CDCl_3$): 1,0–3,5 (m, 10H, alicíclicos, NH); 2,3 (s, 3H, CH_3Ar); 4,2 (ta, 1H, C^1-H); 6,9–7,7 (m, 7H, Ar-H); 7,9–8,2 (m, 1H, Ar-H).

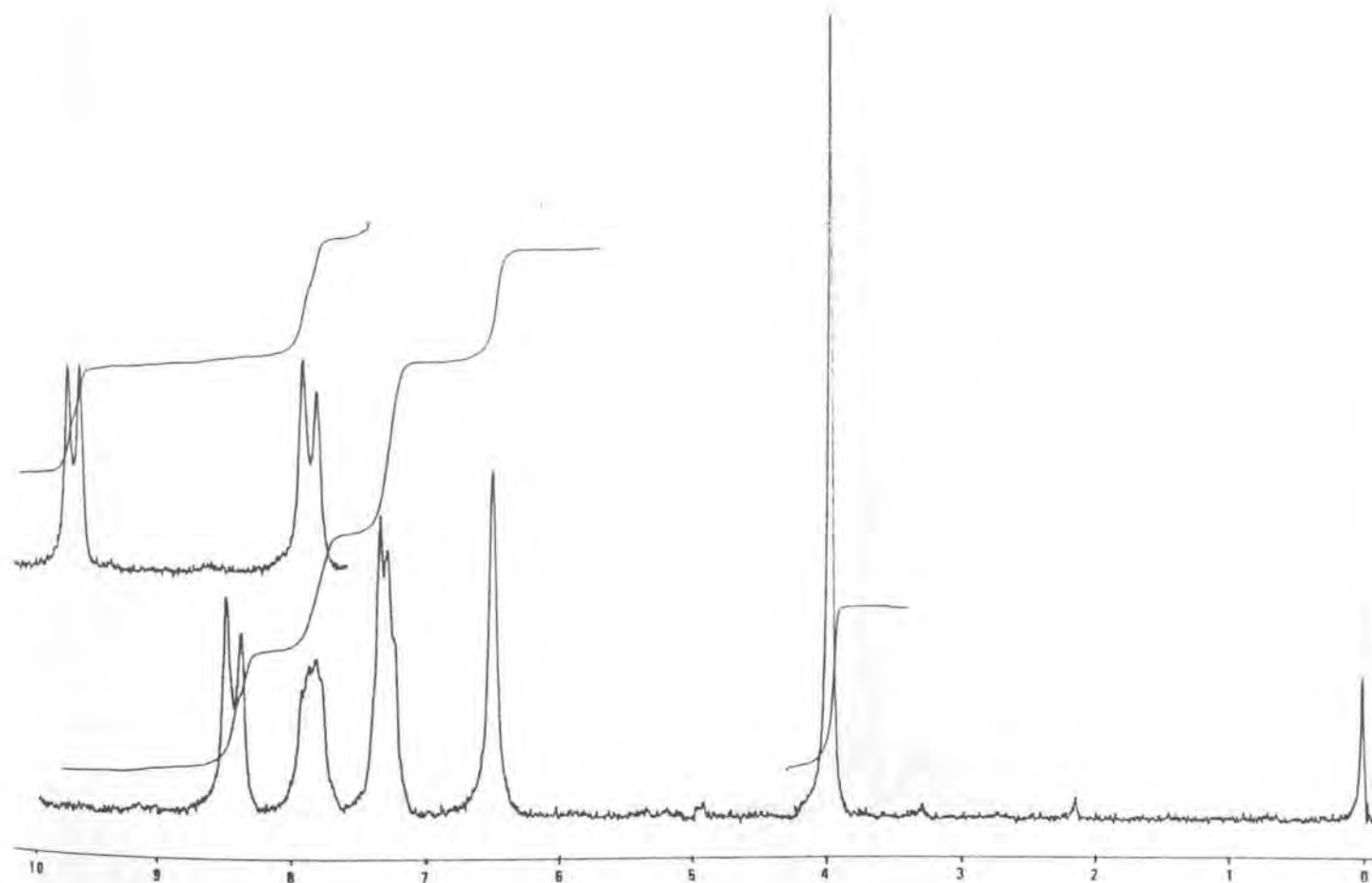
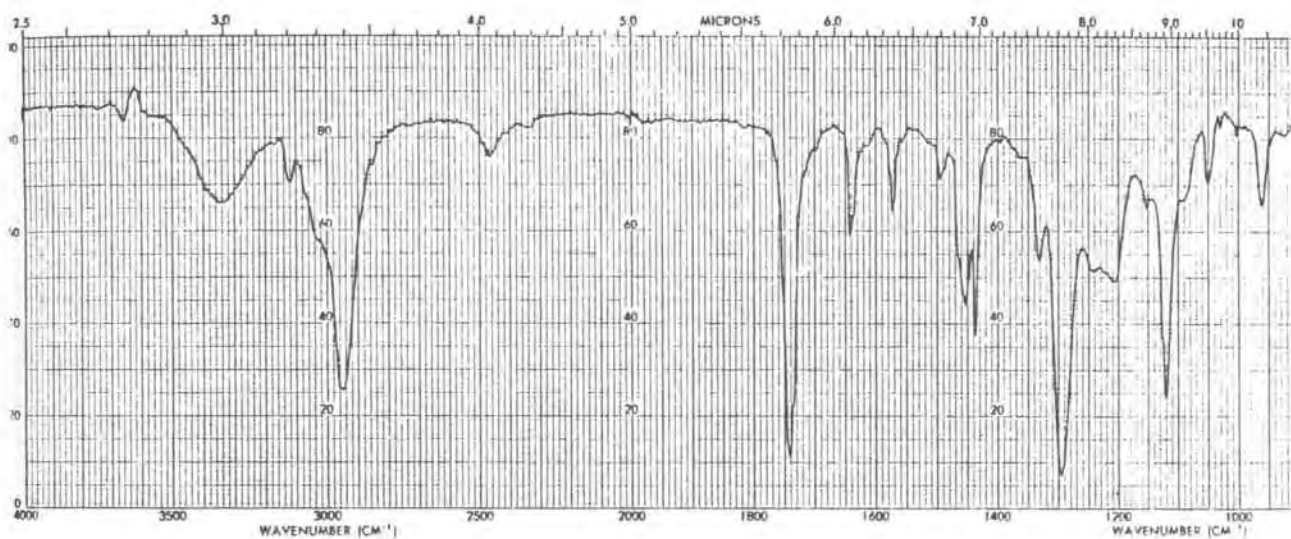
De una muestra del compuesto 45 se precipitó su picrato que, recristalizado de etanol, mostró un punto de fusión de 218–220°C.

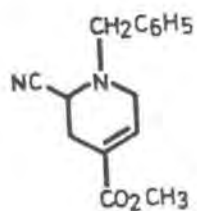
Análisis calculado para $C_{27}H_{25}N_5O_9S$: C, 54,45; H, 4,23; N, 11,76; S, 5,38. Encontrado: C, 54,36; H, 4,16; N, 11,43; S, 5,26.

7. ESPECTROS DE IR Y RMN

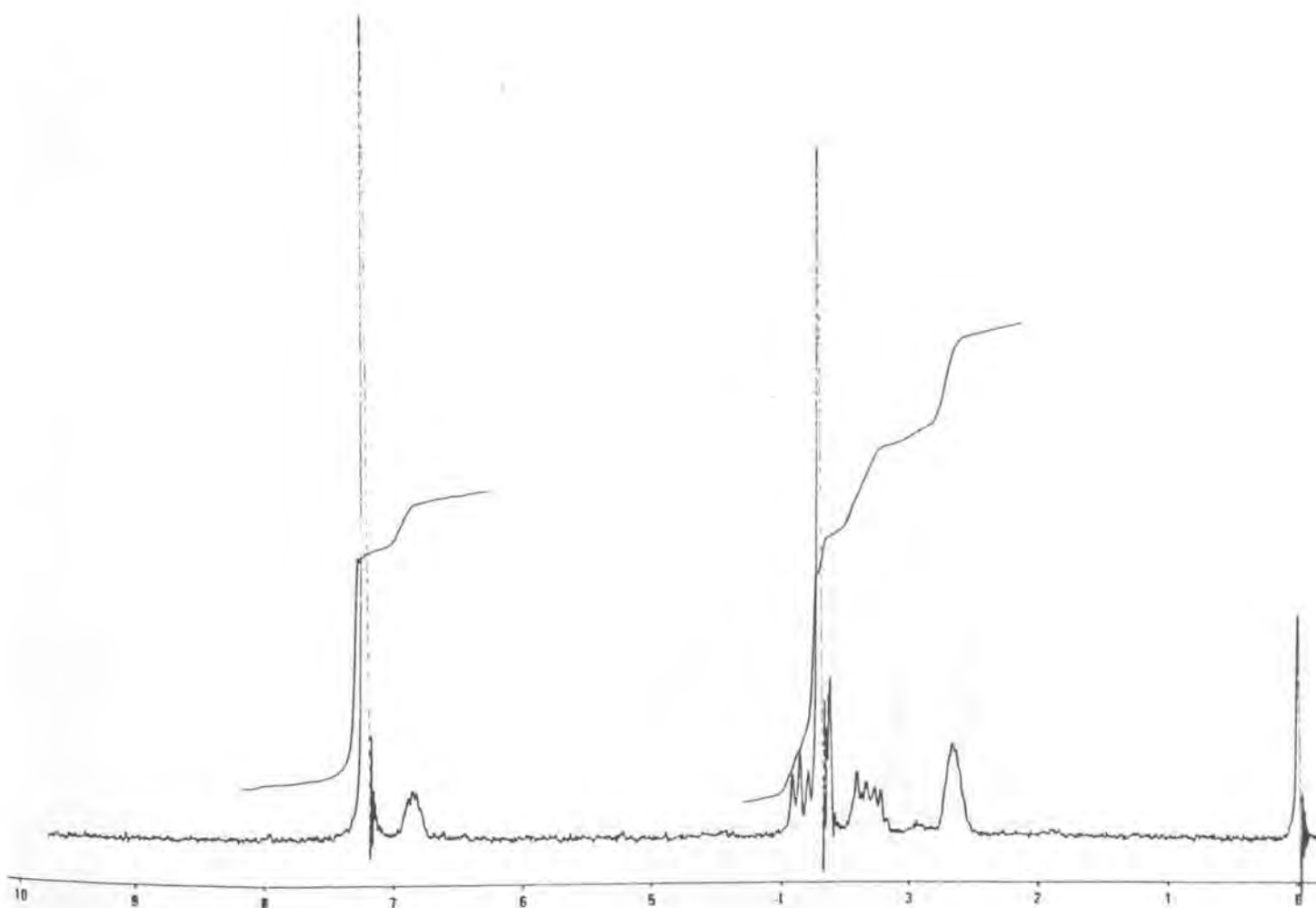
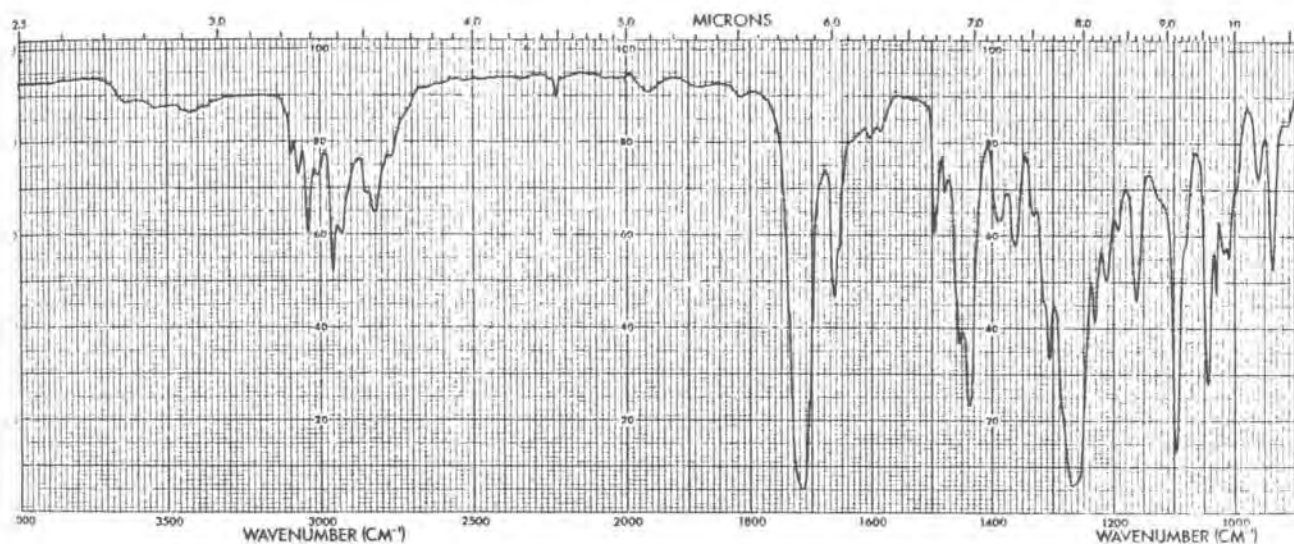


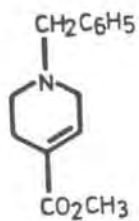
Cloruro de 1-bencil-4-(metoxycarbonil)piridinio (7).



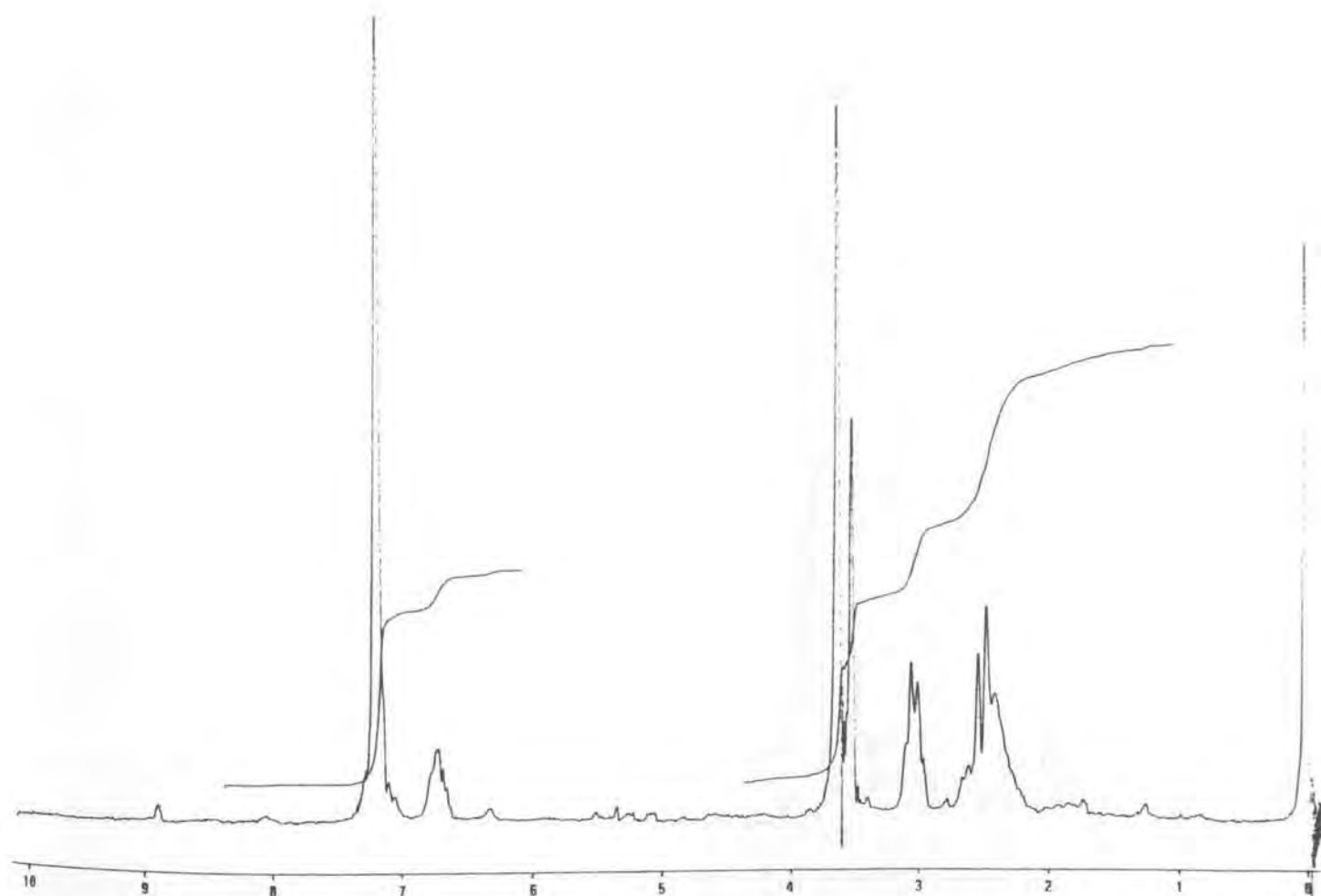
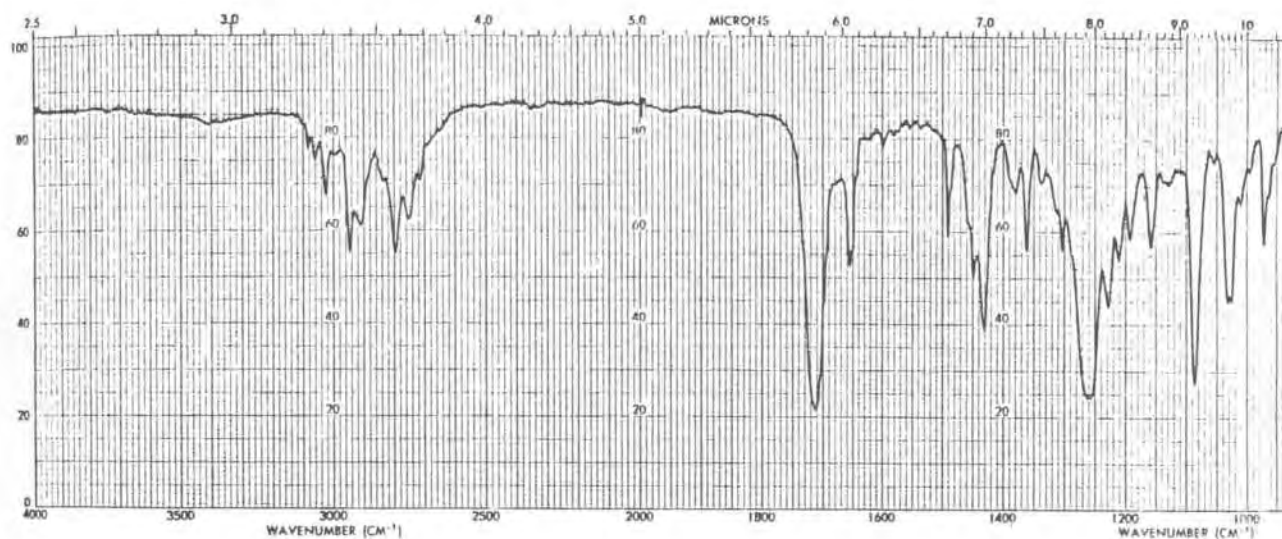


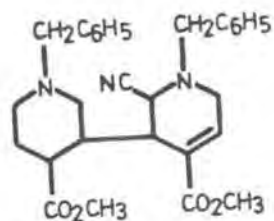
1-Bencil-2-ciano-1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-carboxilato de metilo (2).



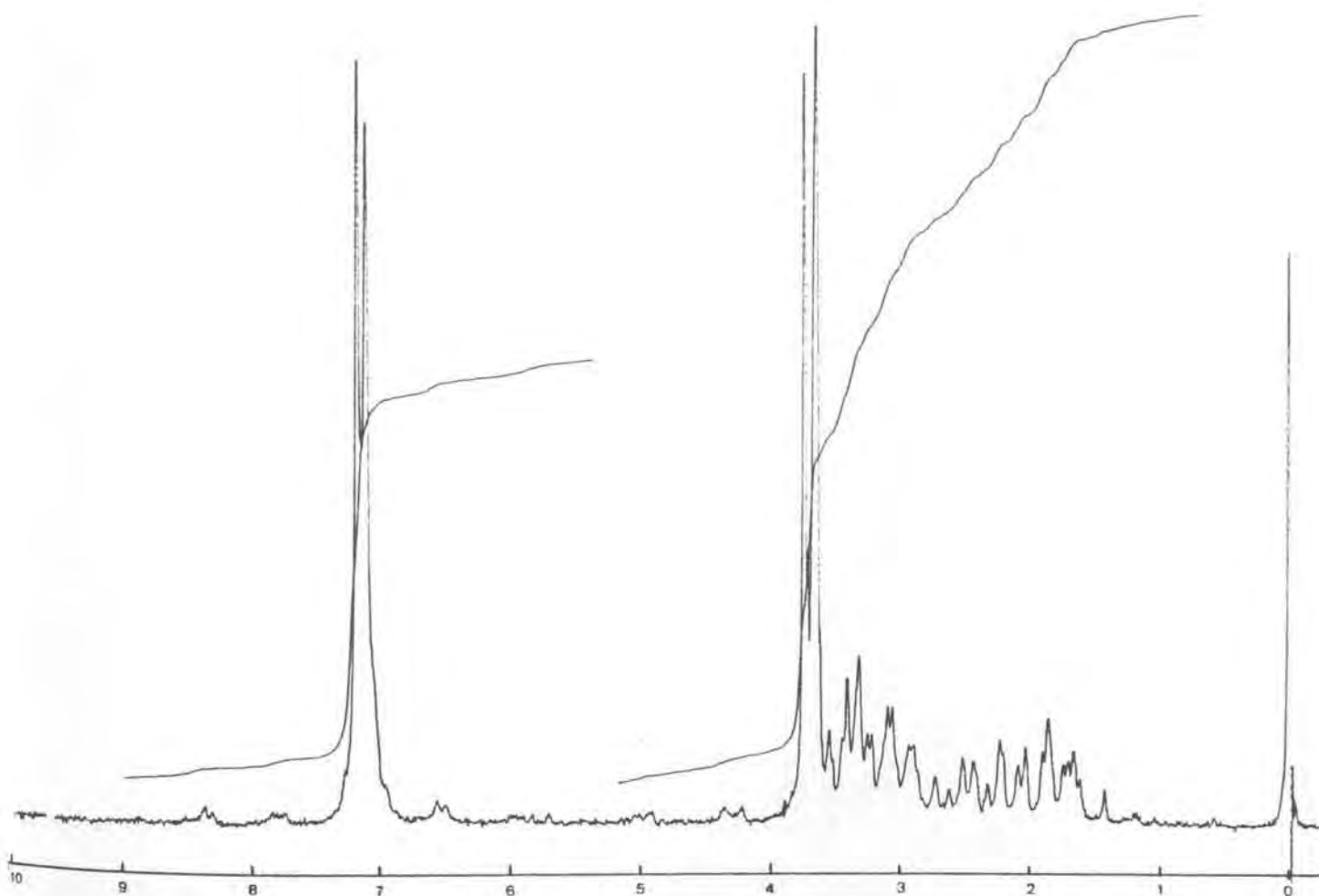


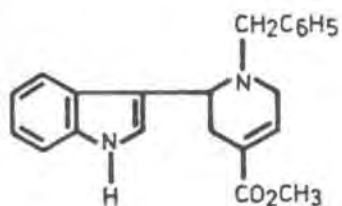
1-Benzil-1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-carboxilato de metilo (8).



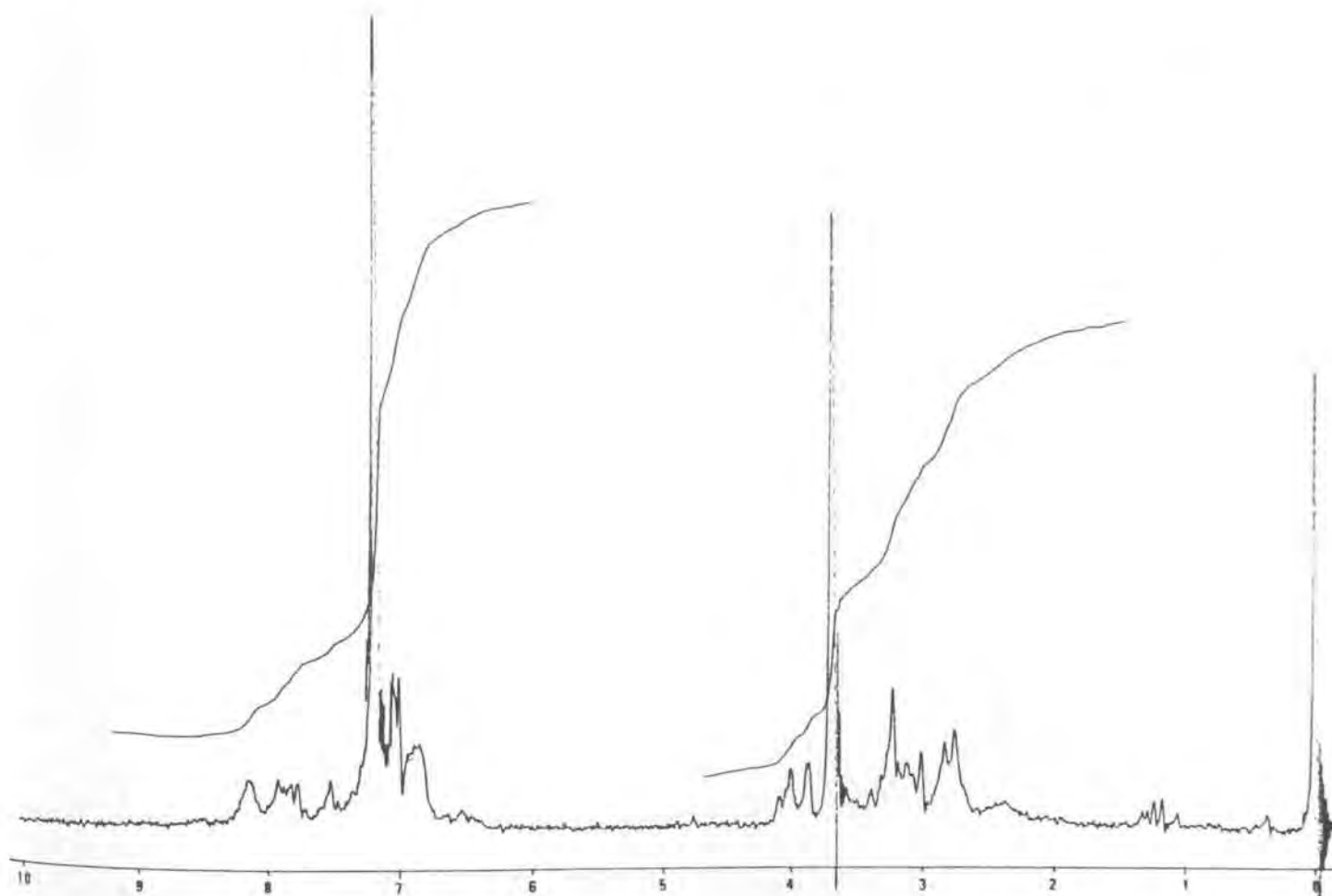
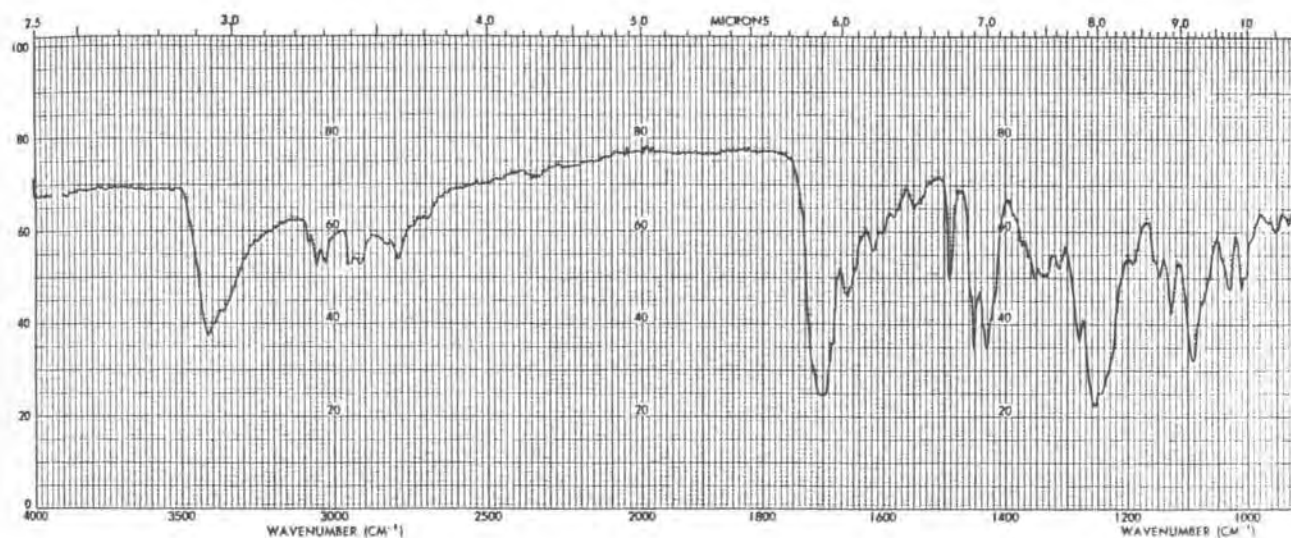


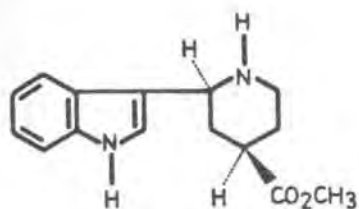
1-Bencil-3-[1-bencil-4-(metoxycarbonil)-3-pi-peridil]-2-ciano-1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-carboxilato de metilo (9).



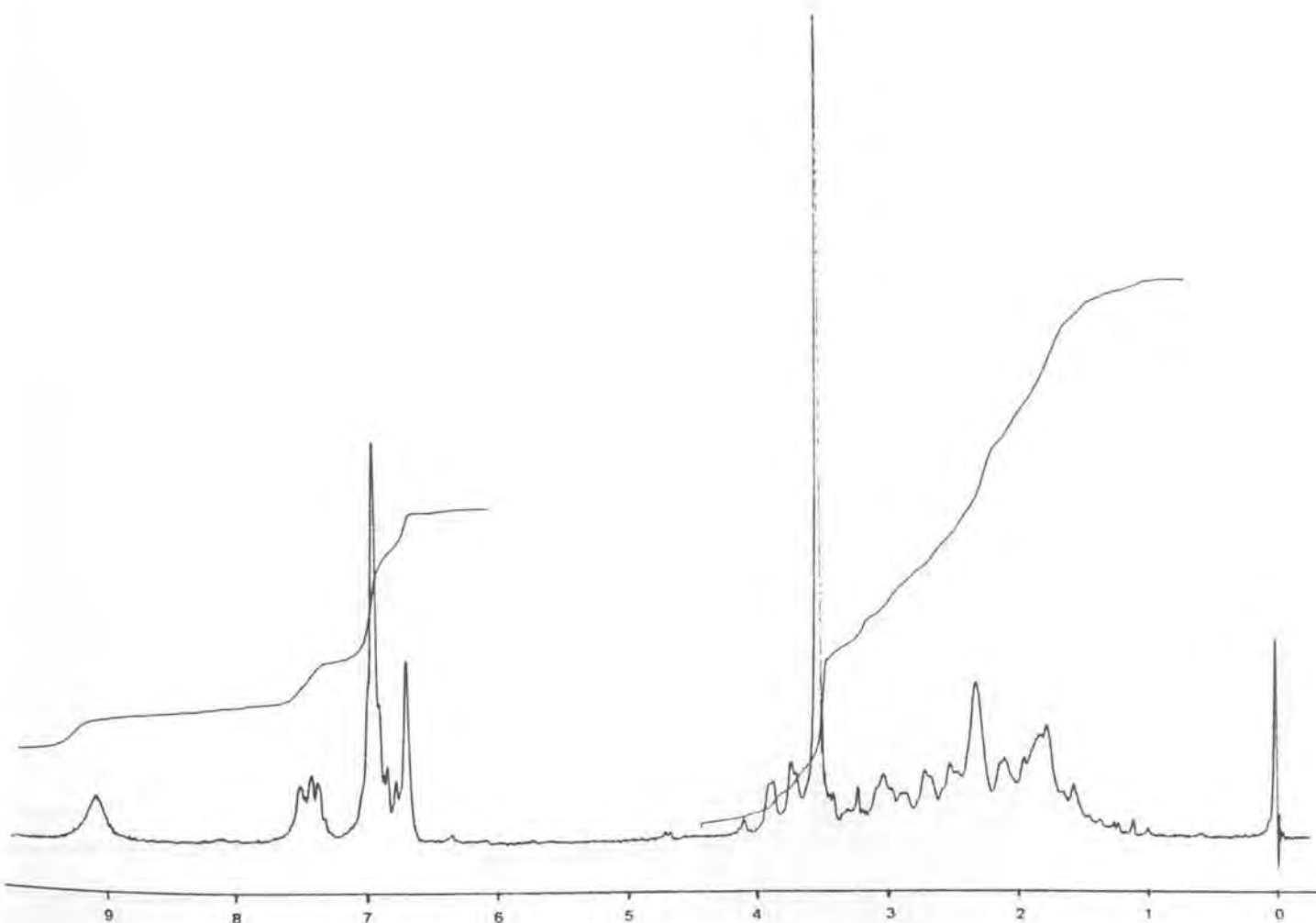
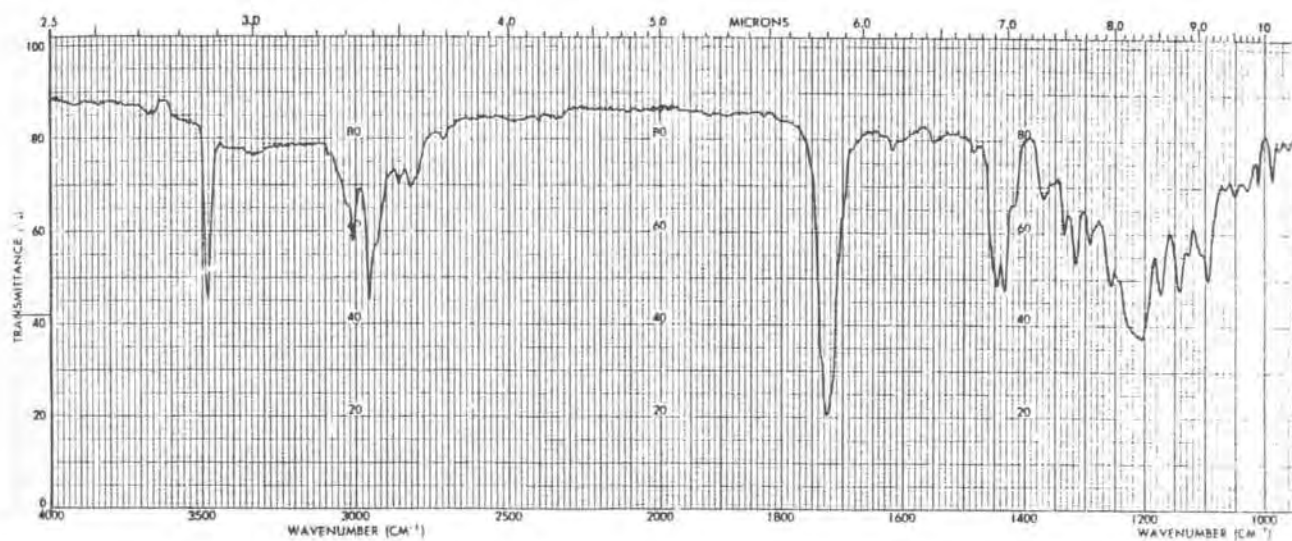


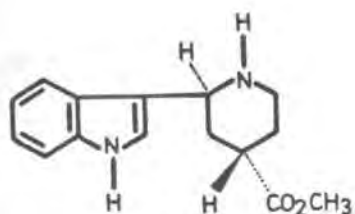
1-Benzil-2-(3-indolil)-1,2,3,6-tetrahydro-
piridina-4-carboxilato de metilo (3).



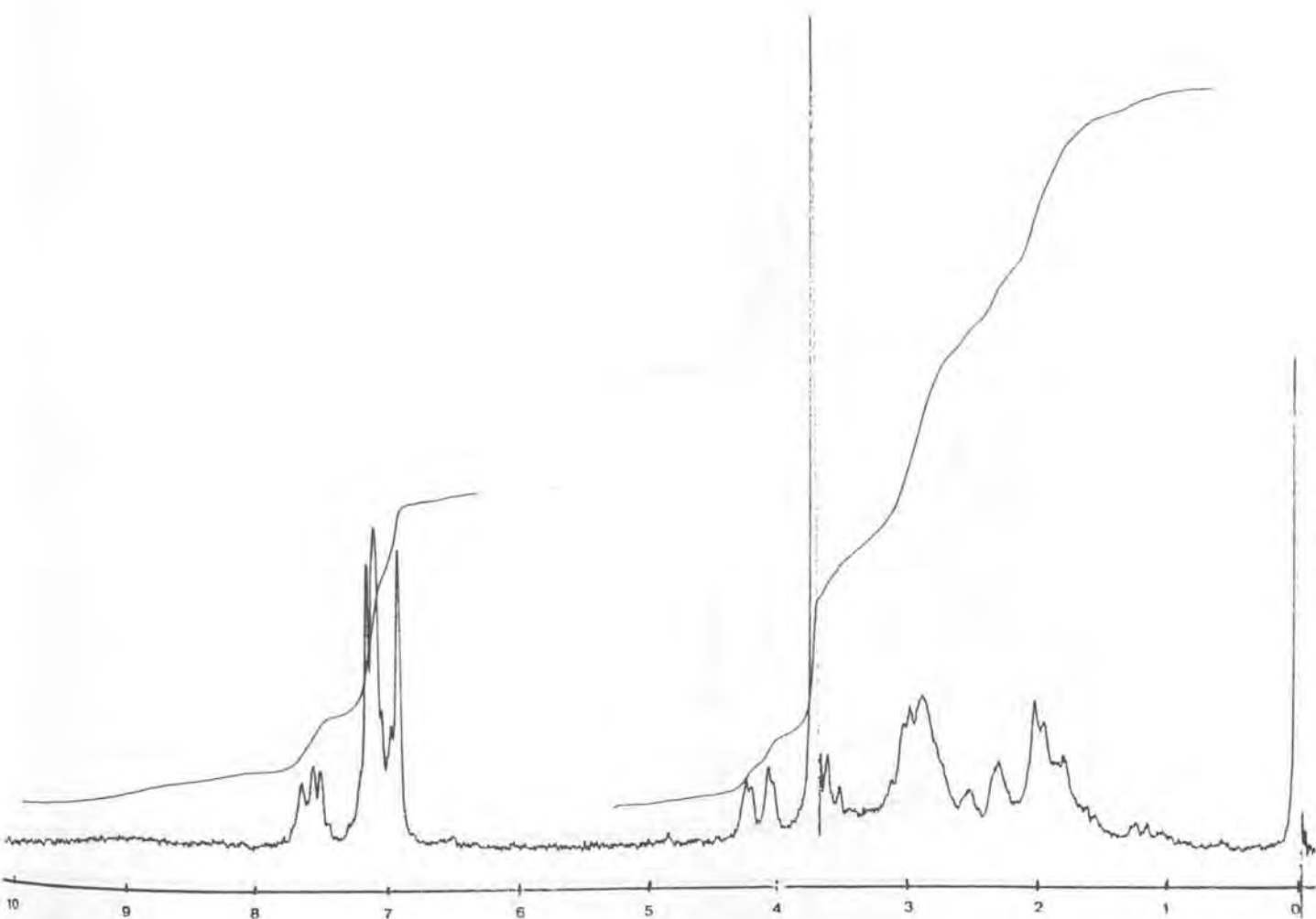
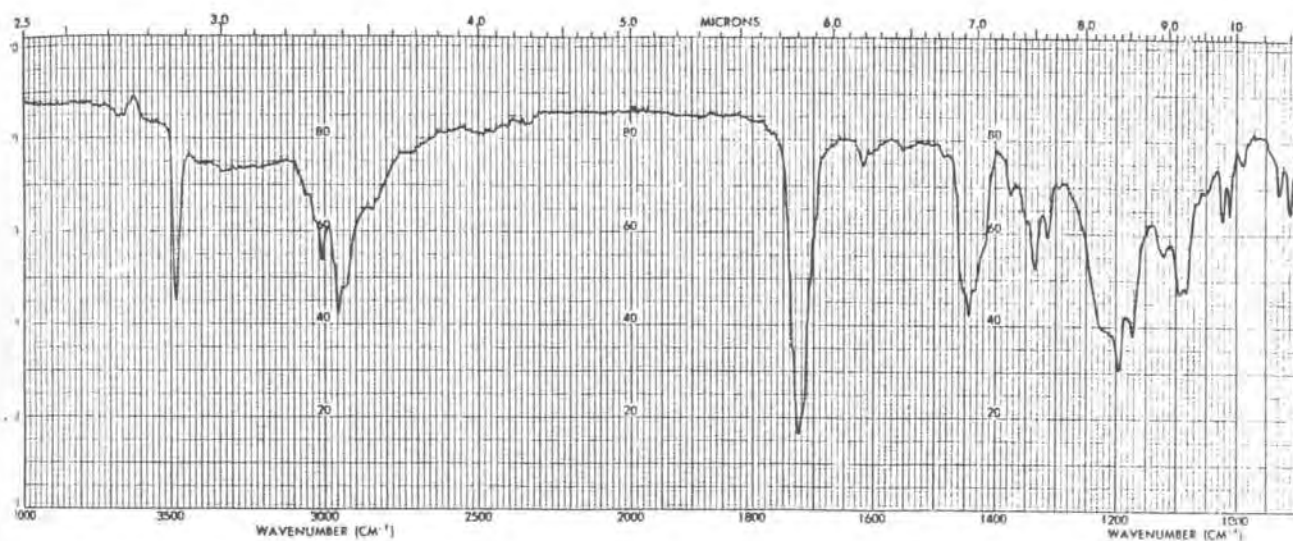


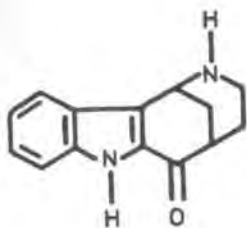
cis-2-(3-Indolil)piperidina-4-carboxilato de metilo (4a).



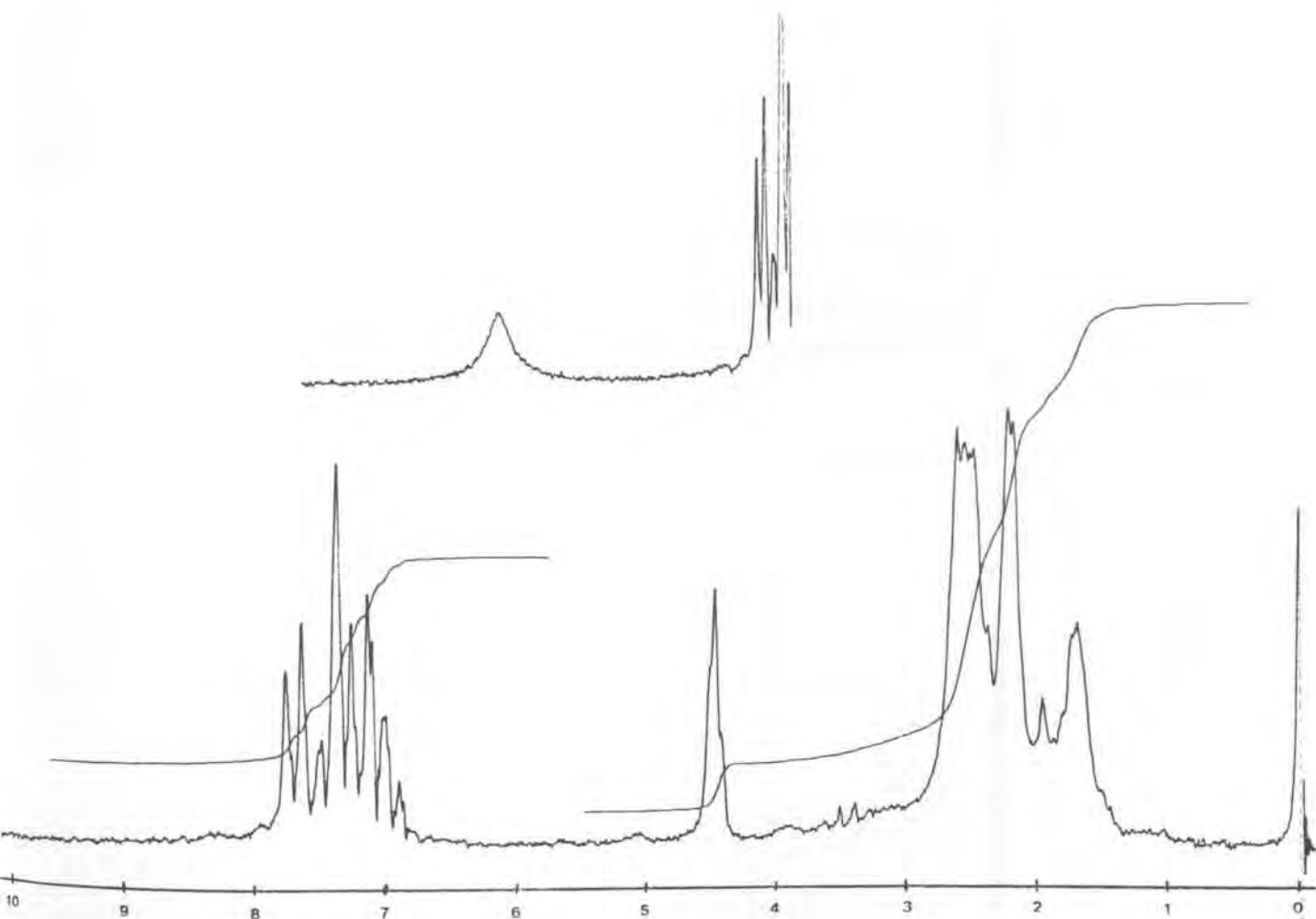
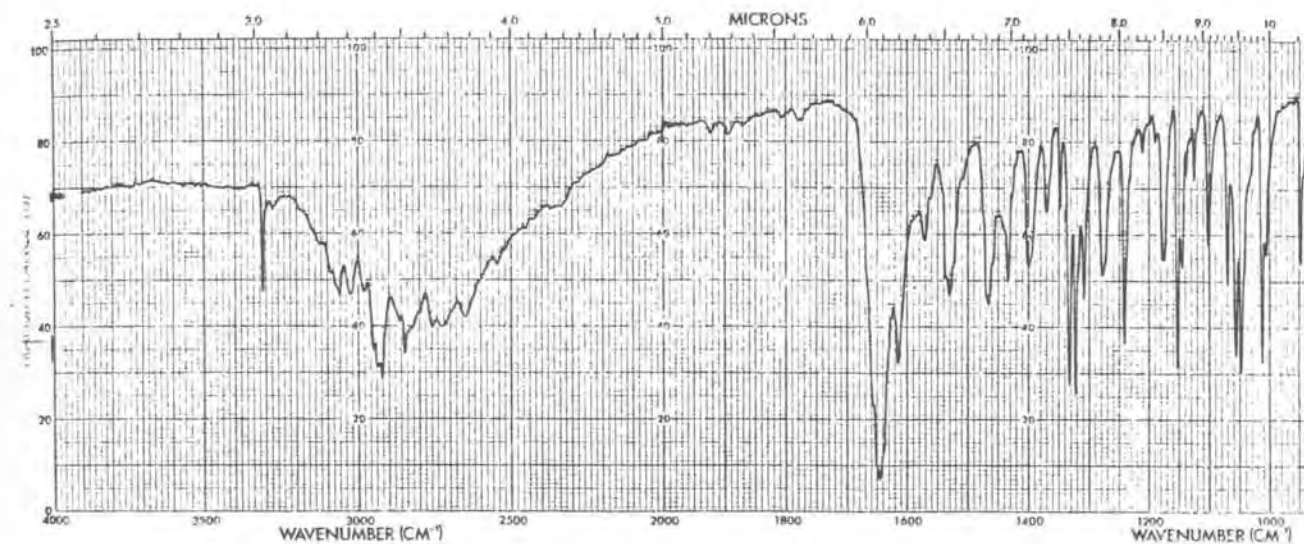


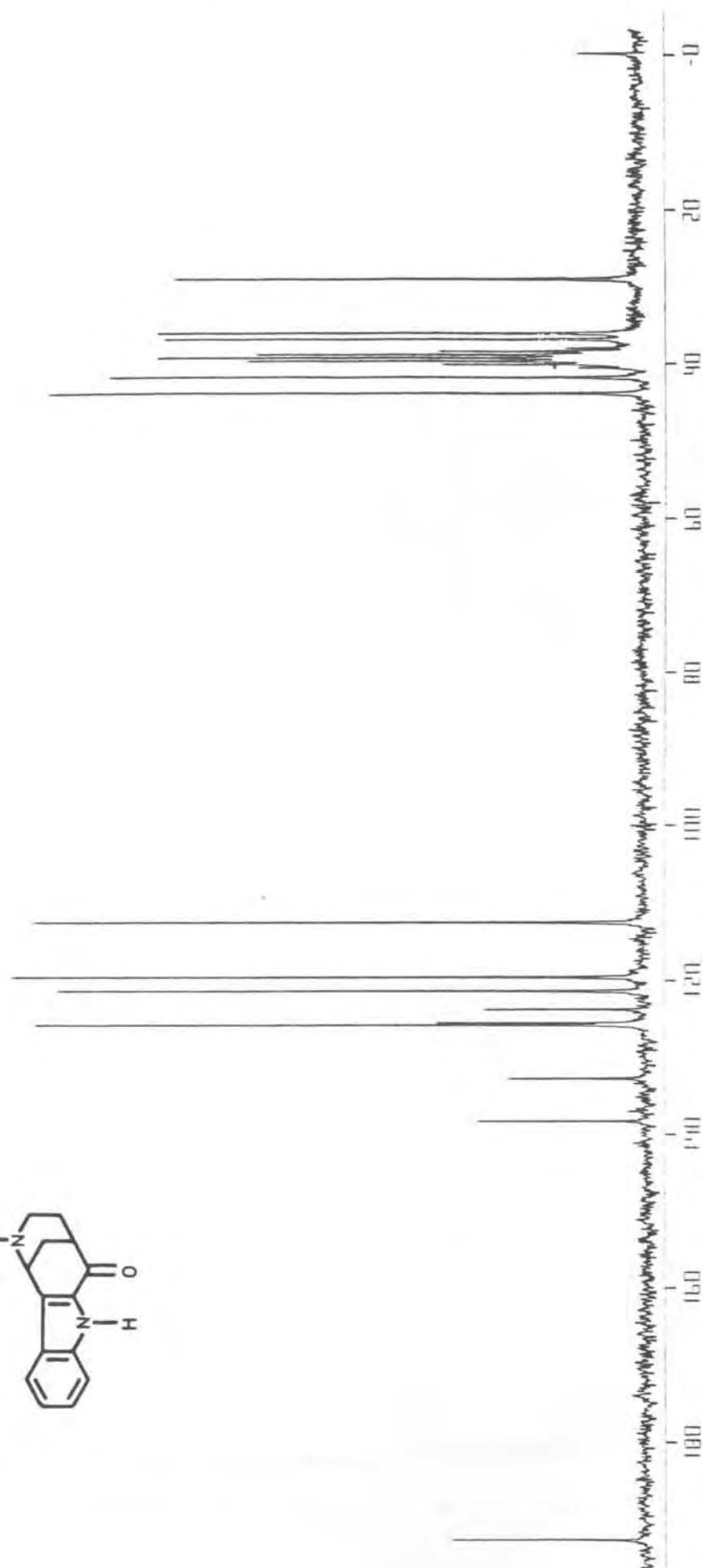
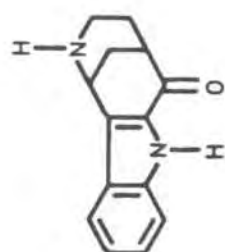
trans-2-(3-Indolil)piperidina-4-carboxilato de metilo (4b).



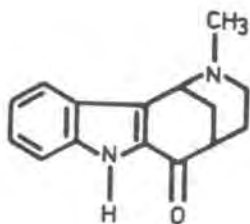
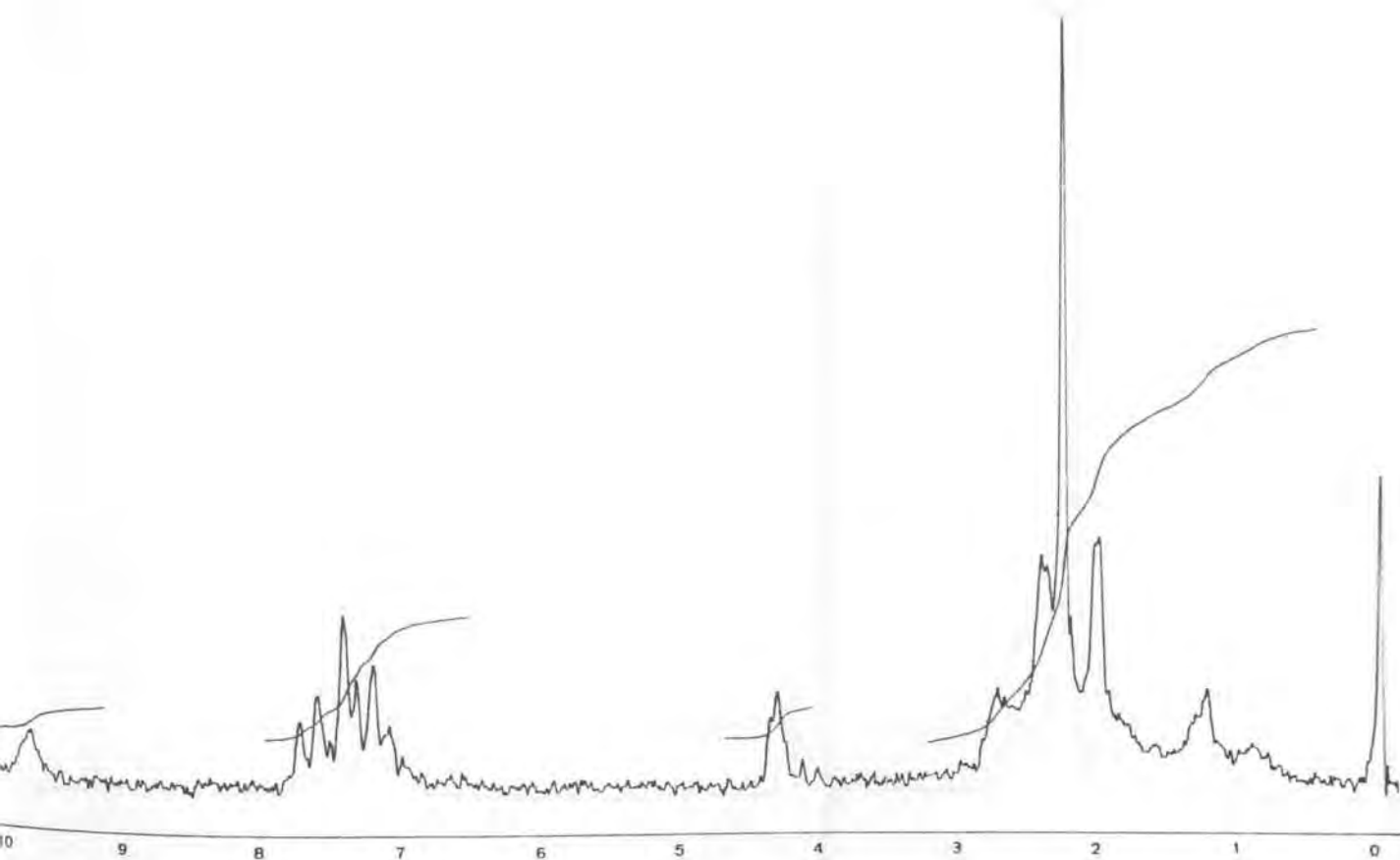
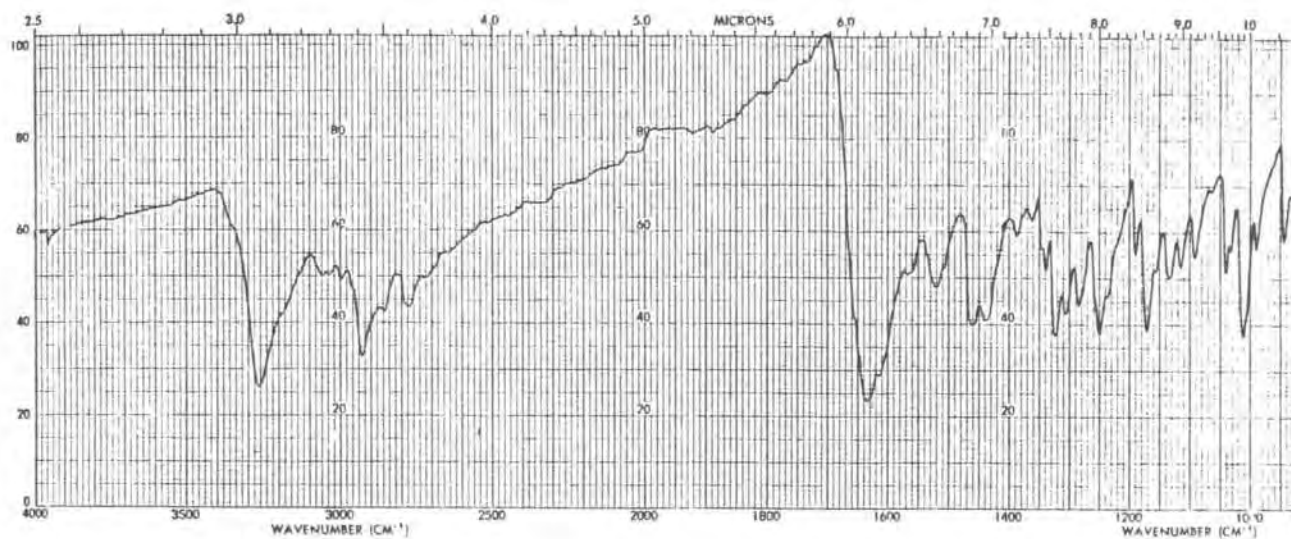


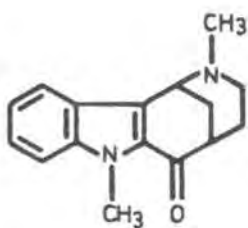
20-Desetil-4-desmetildasicarpidona (6).



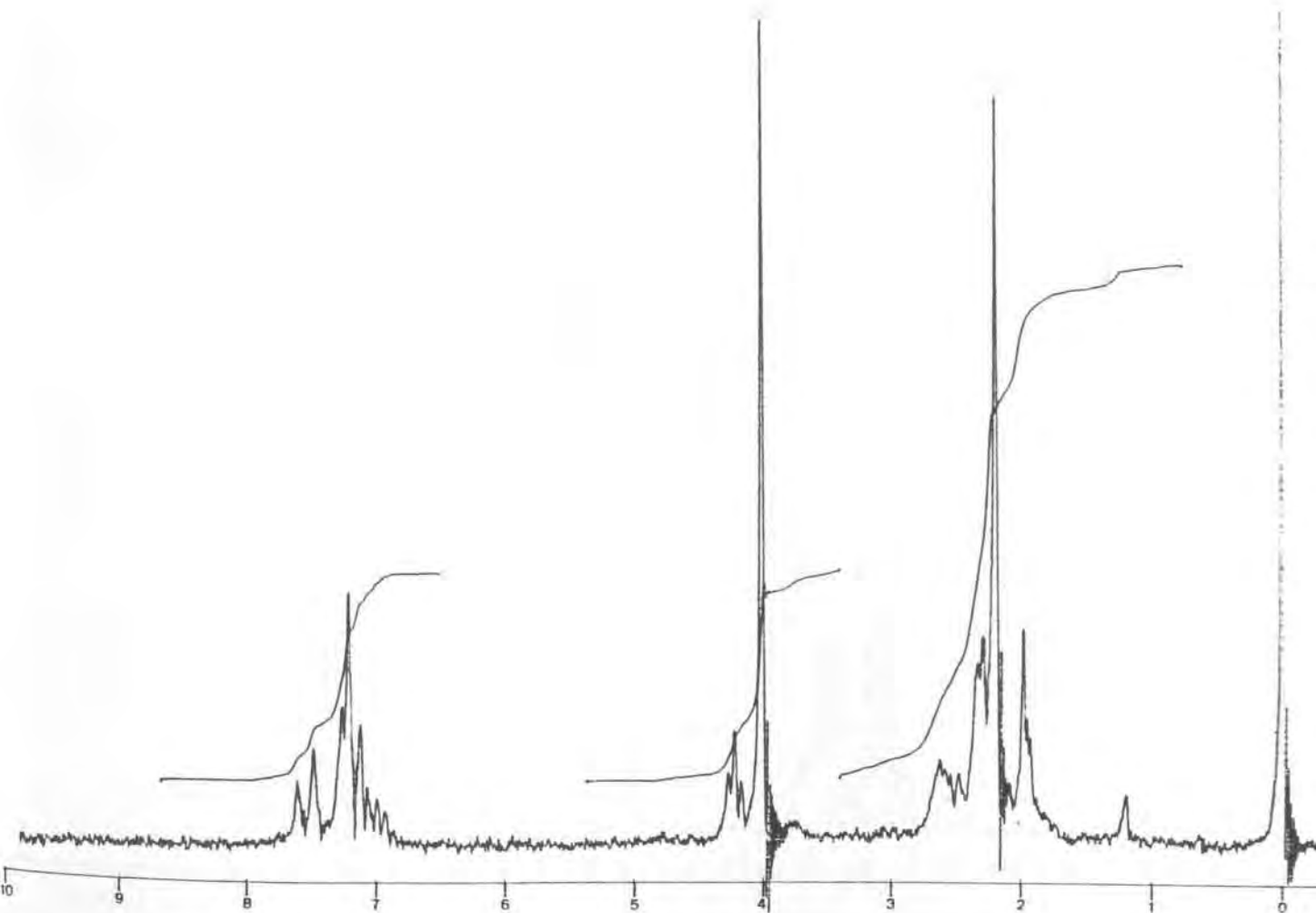
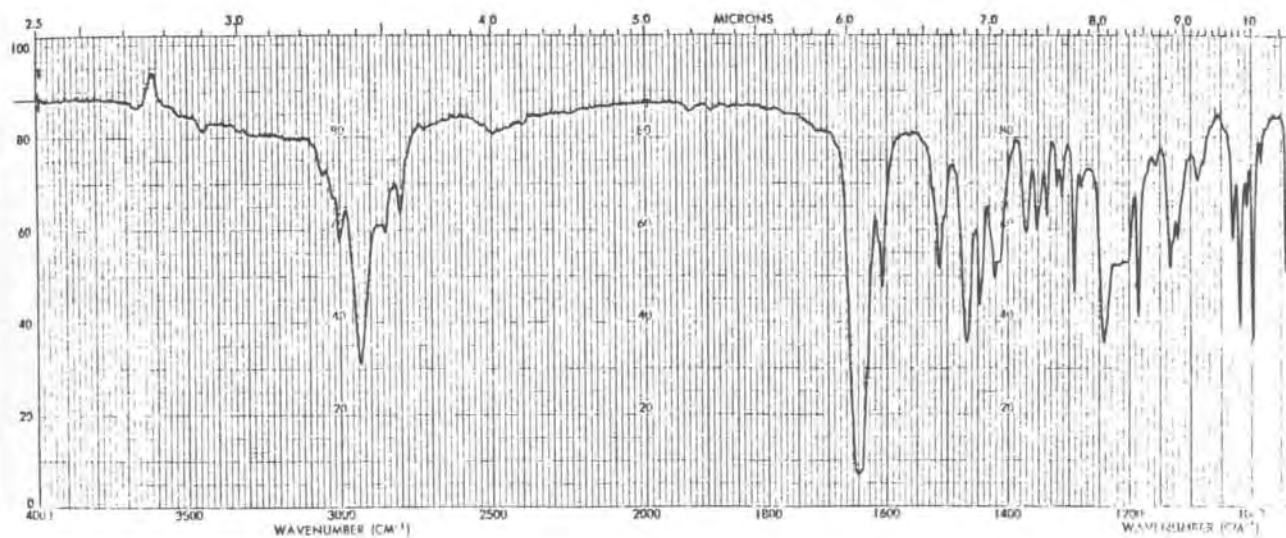


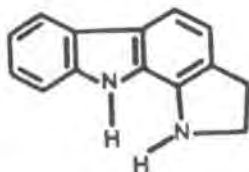
^{13}C -RMN: Compuesto 6.

20-Desetildasicarpidona (13).

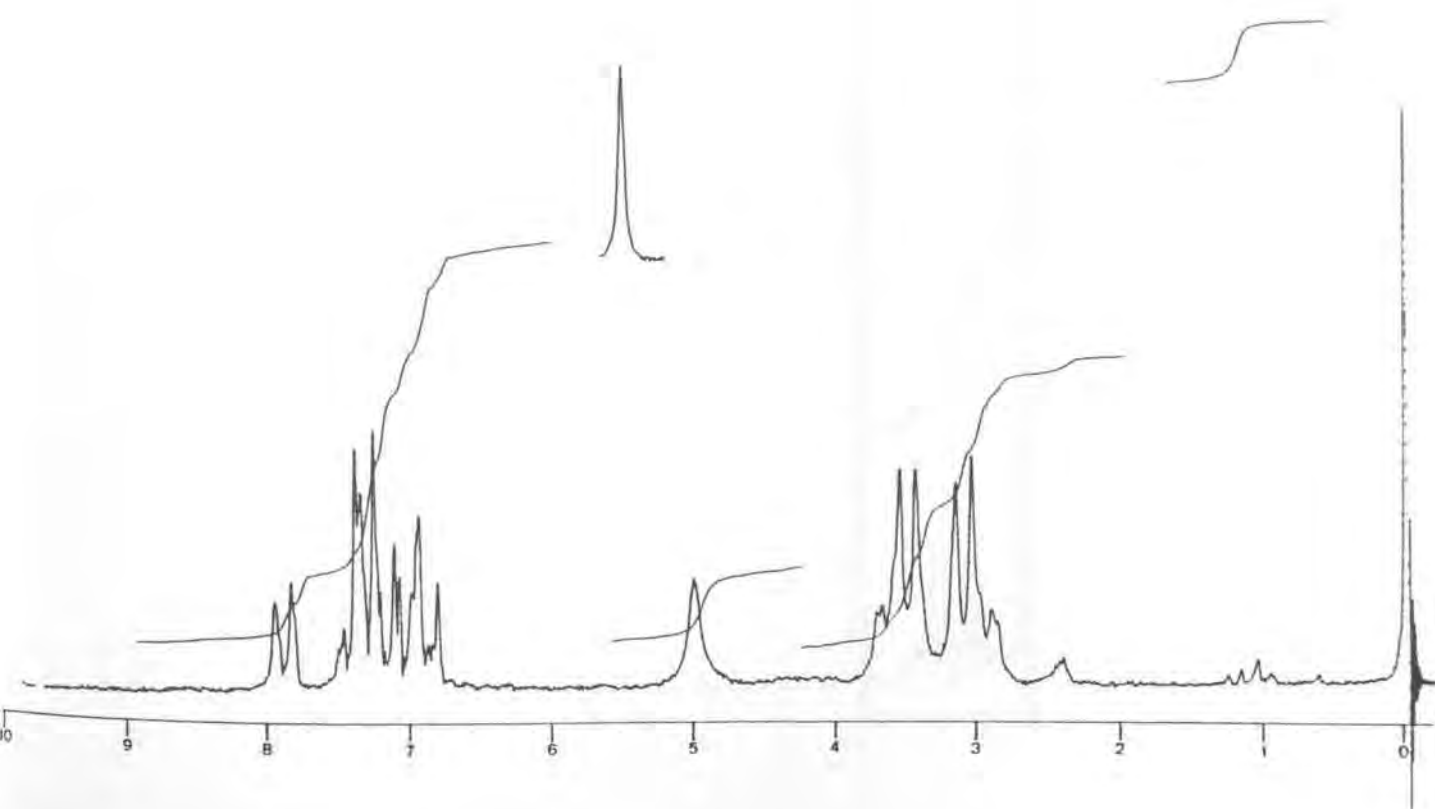
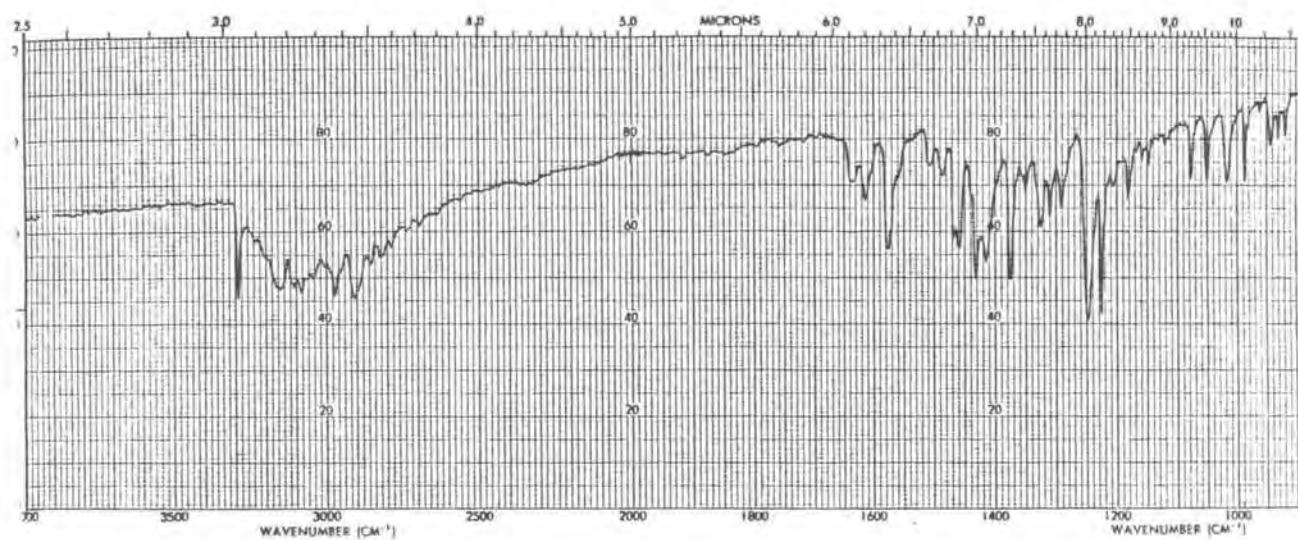


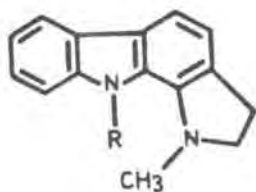
2,7-Dimethyl-6-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol (11).



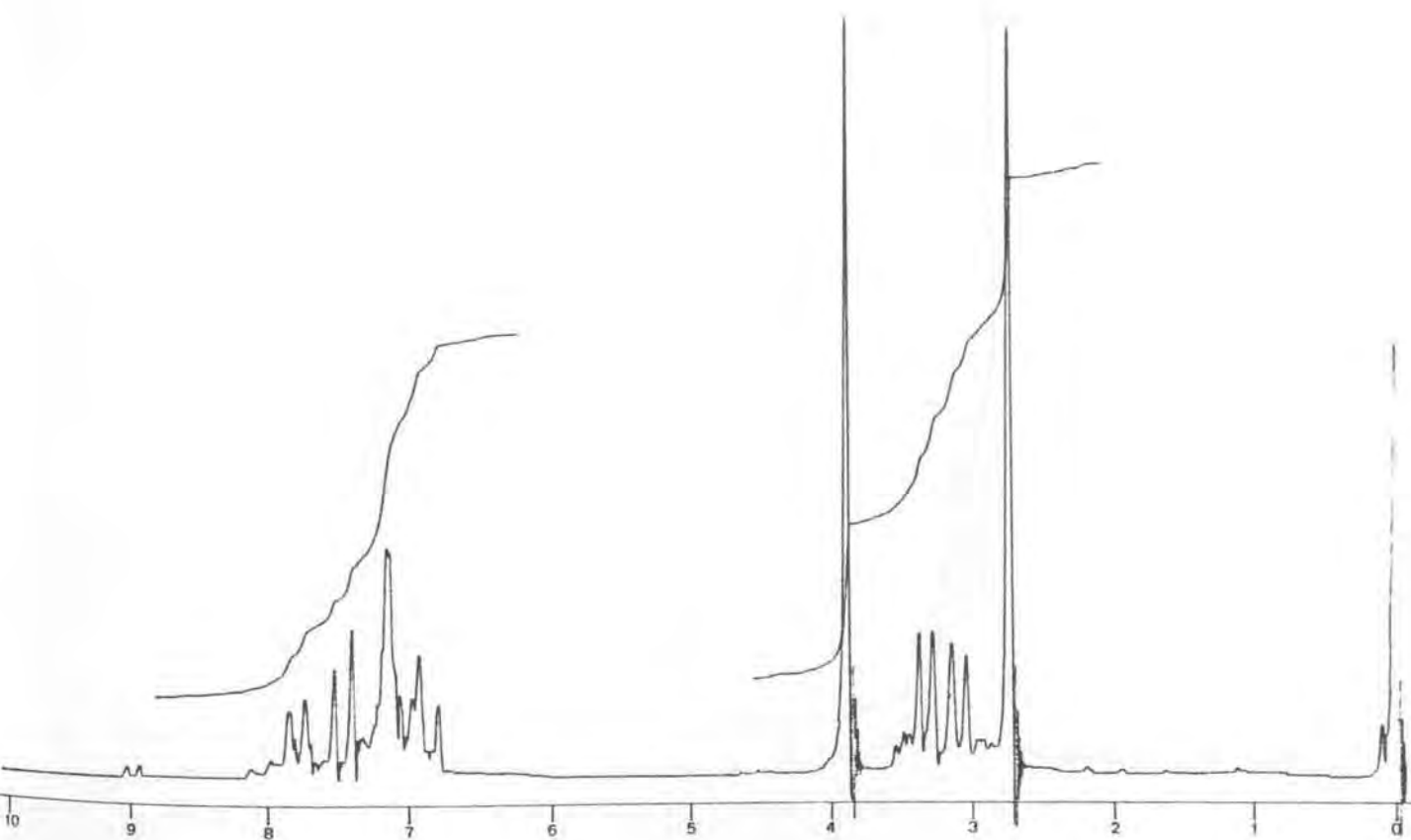
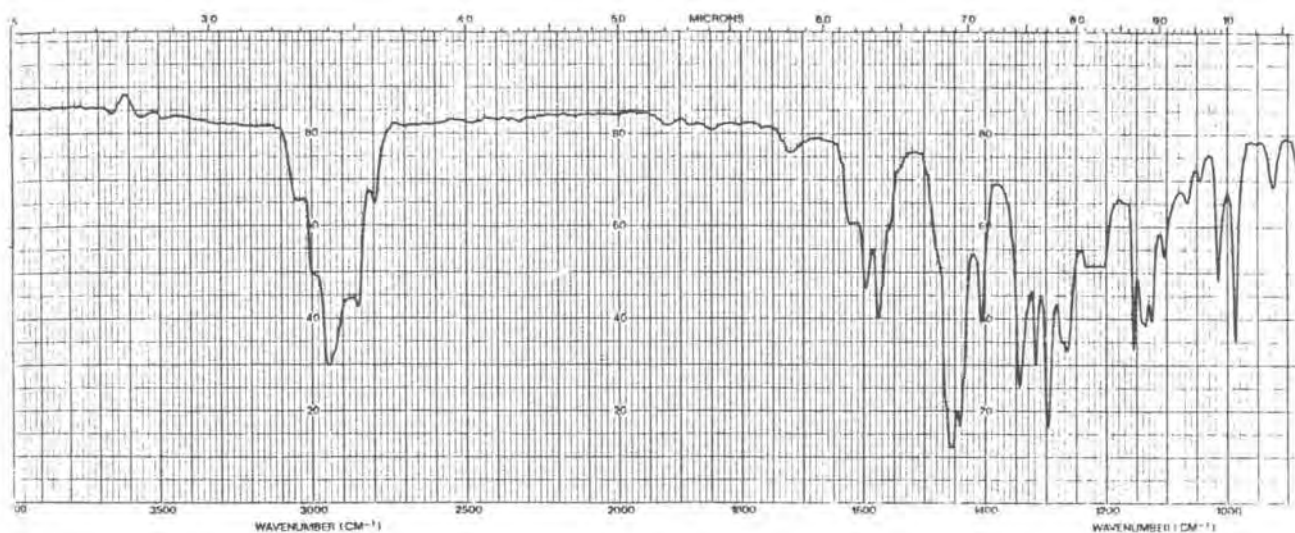


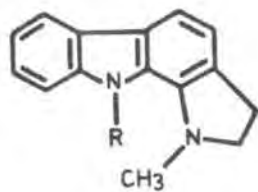
2,3-Dihydro-1H-pirrolo[2,3-a]carbazol (10).



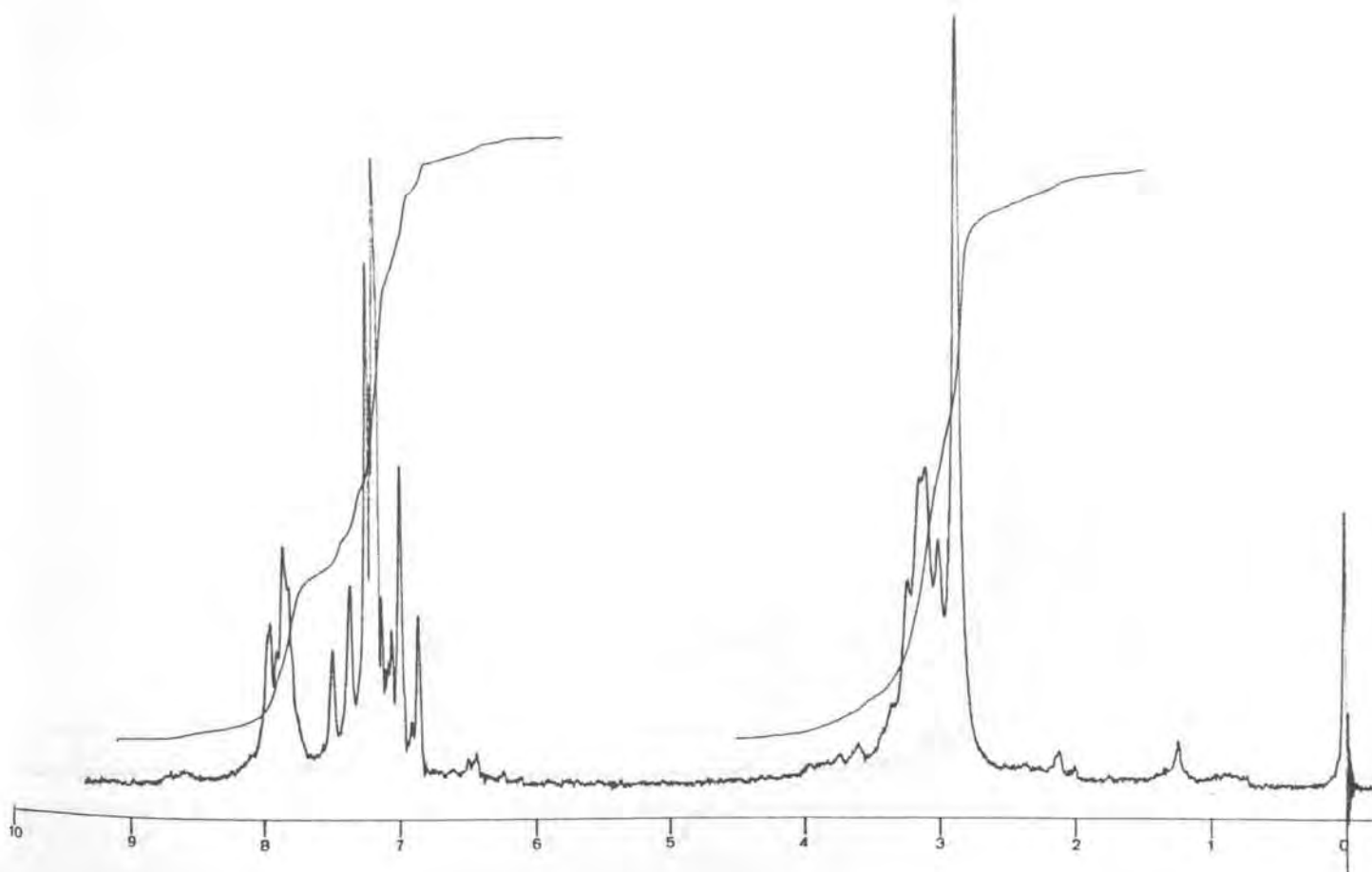
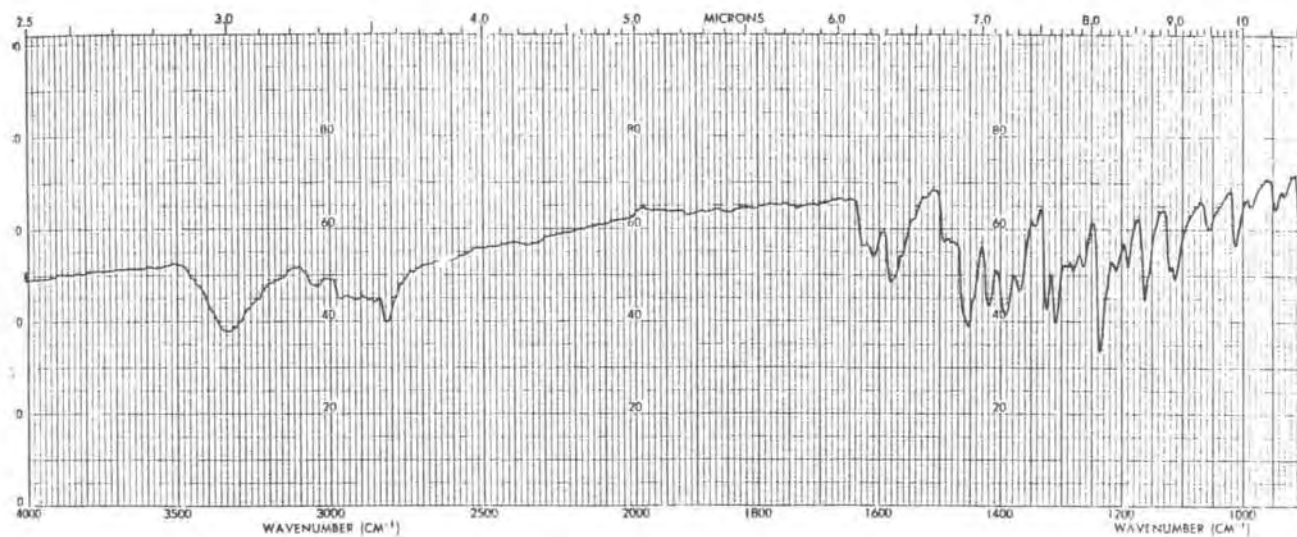


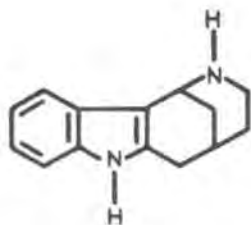
1,10-Dimetil-2,3-dihidro-1H-pirroló [2,3-a]
carbazol (12).



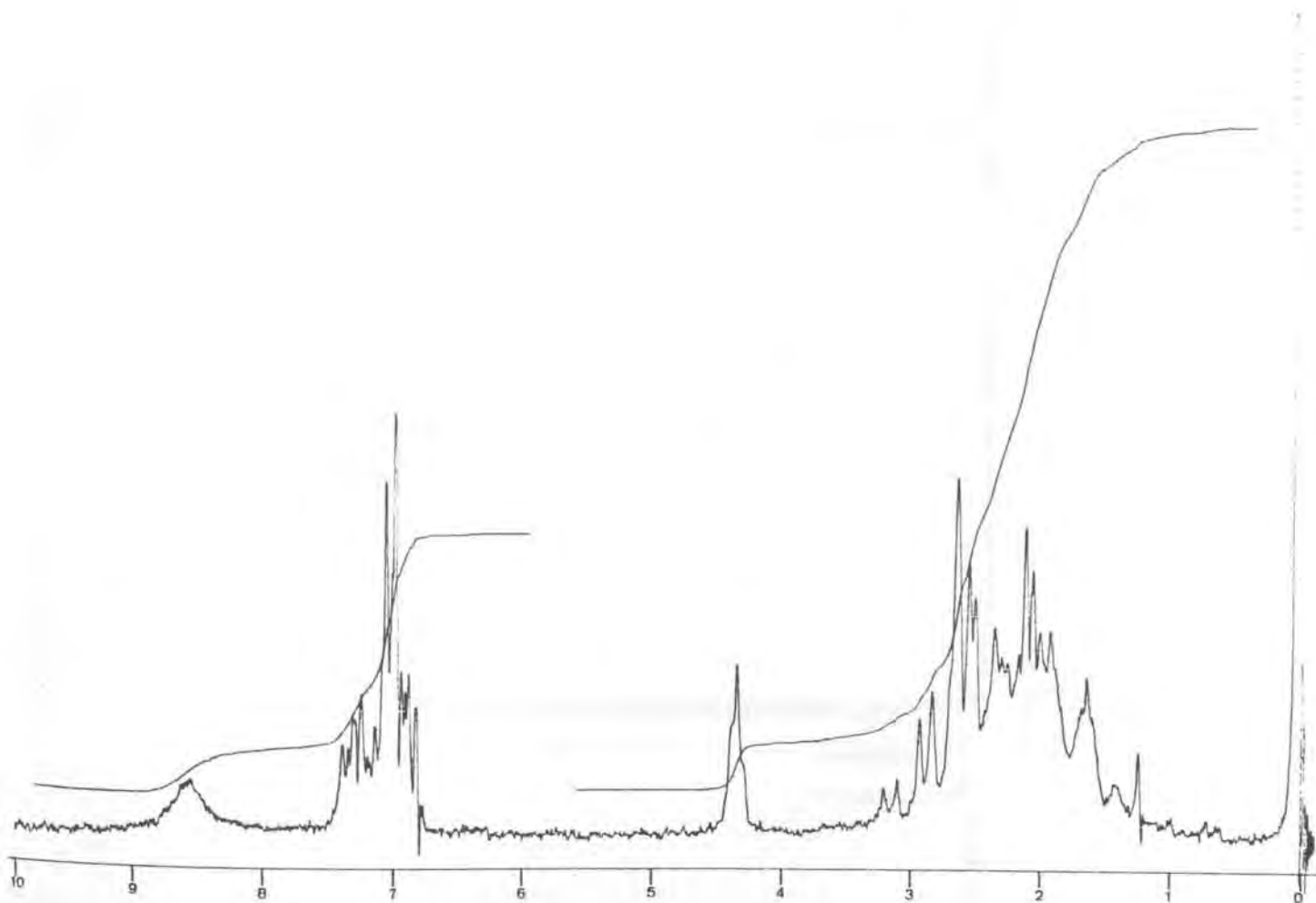
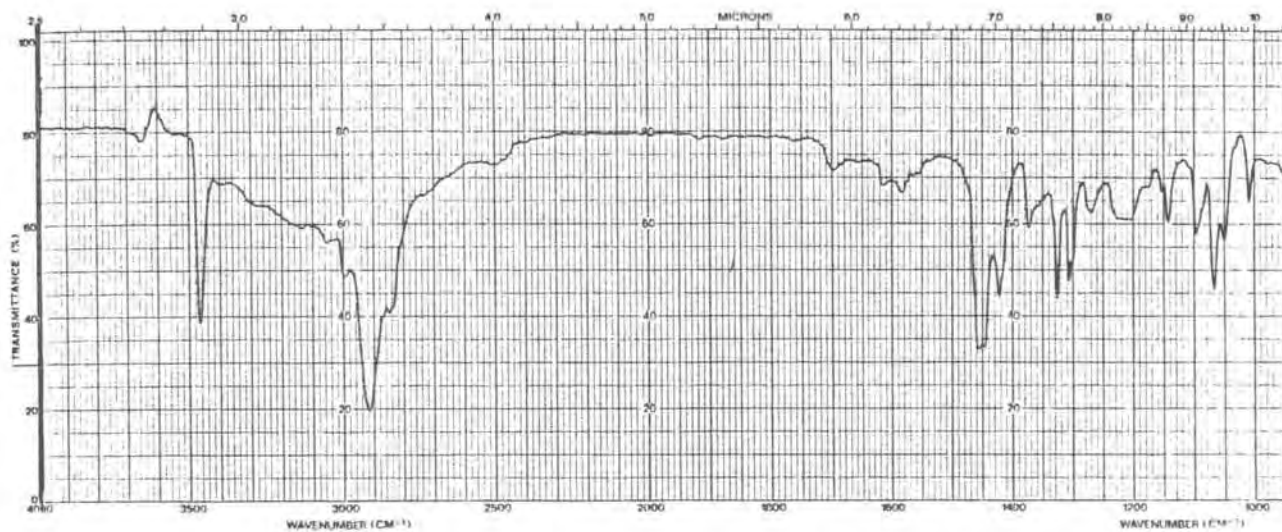


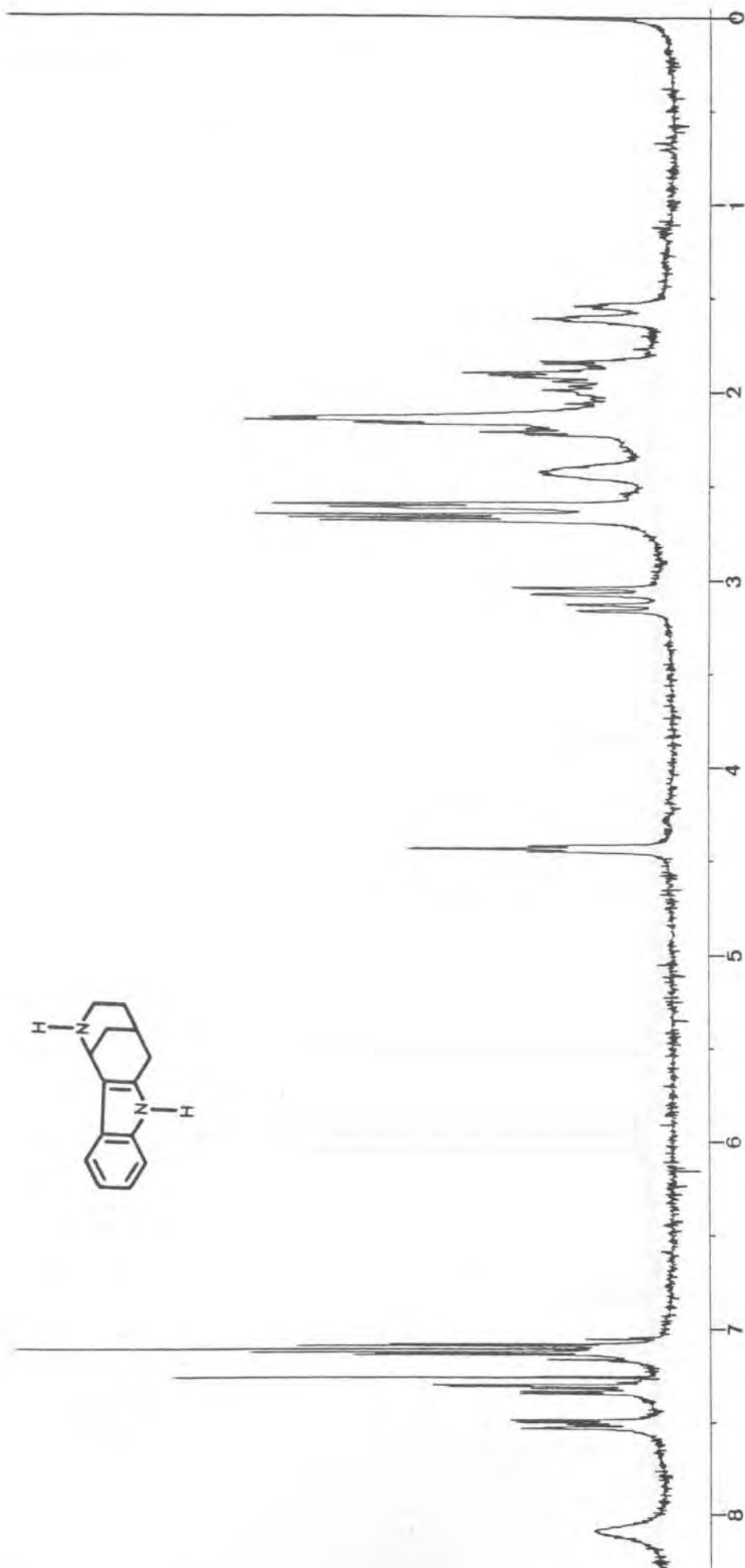
1-Metil-2,3-dihidro-1H-pirrololo[2,3-a]carbazol (14).

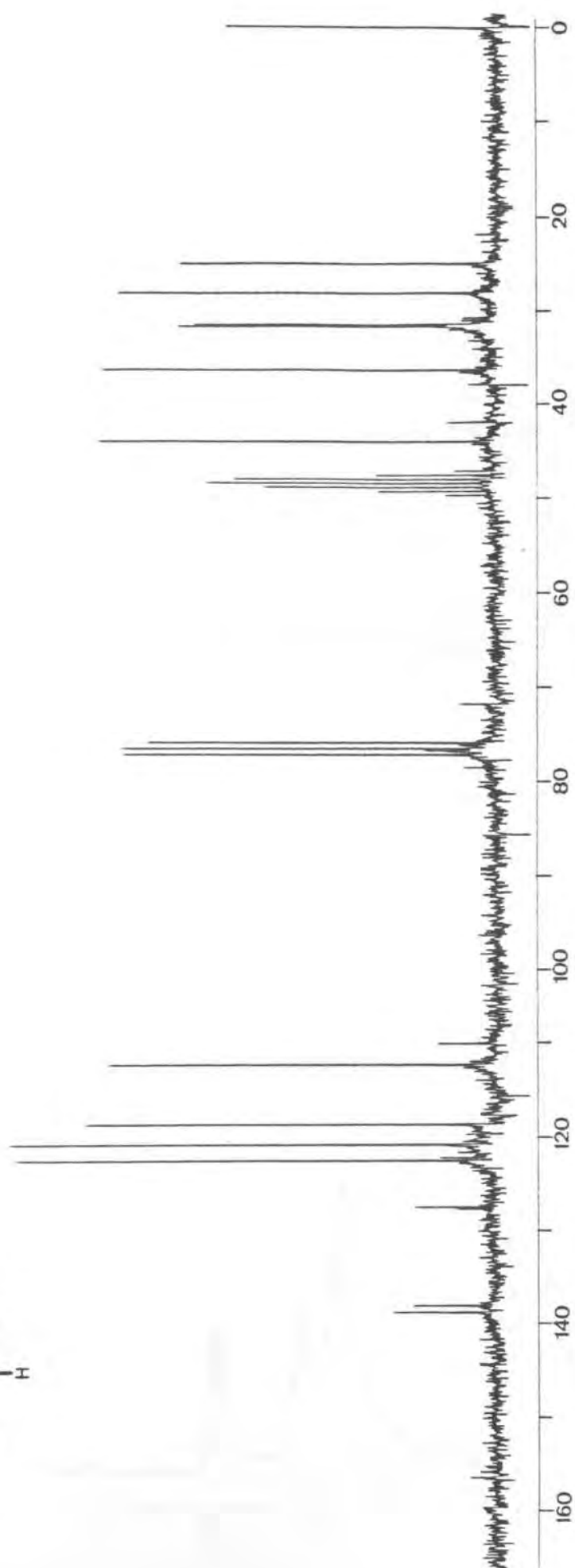
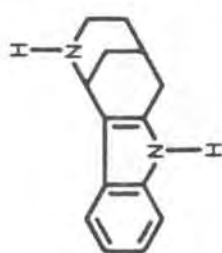




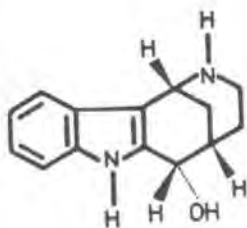
1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-metanoazocino
[4,3-b]indole (1).



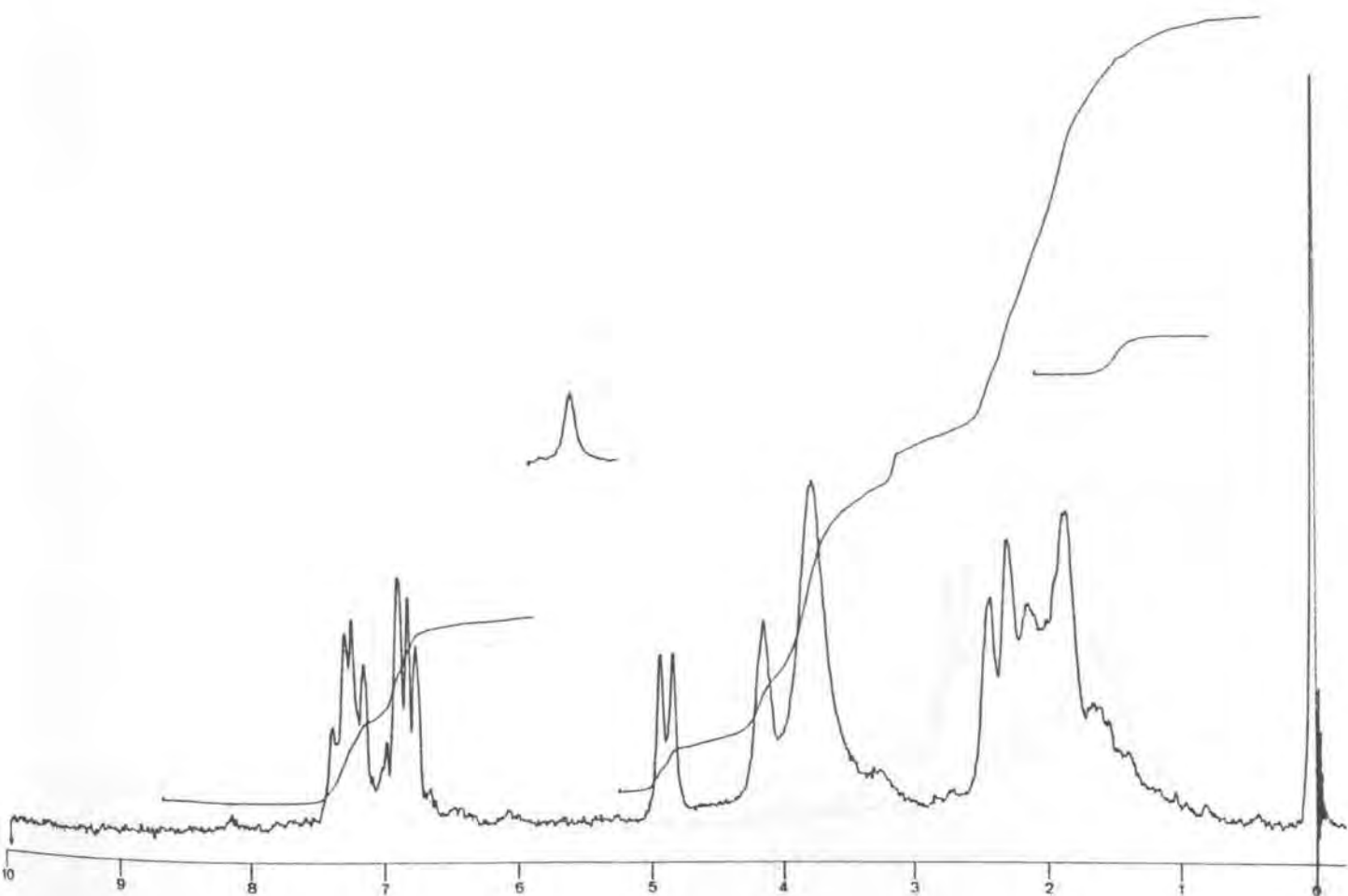
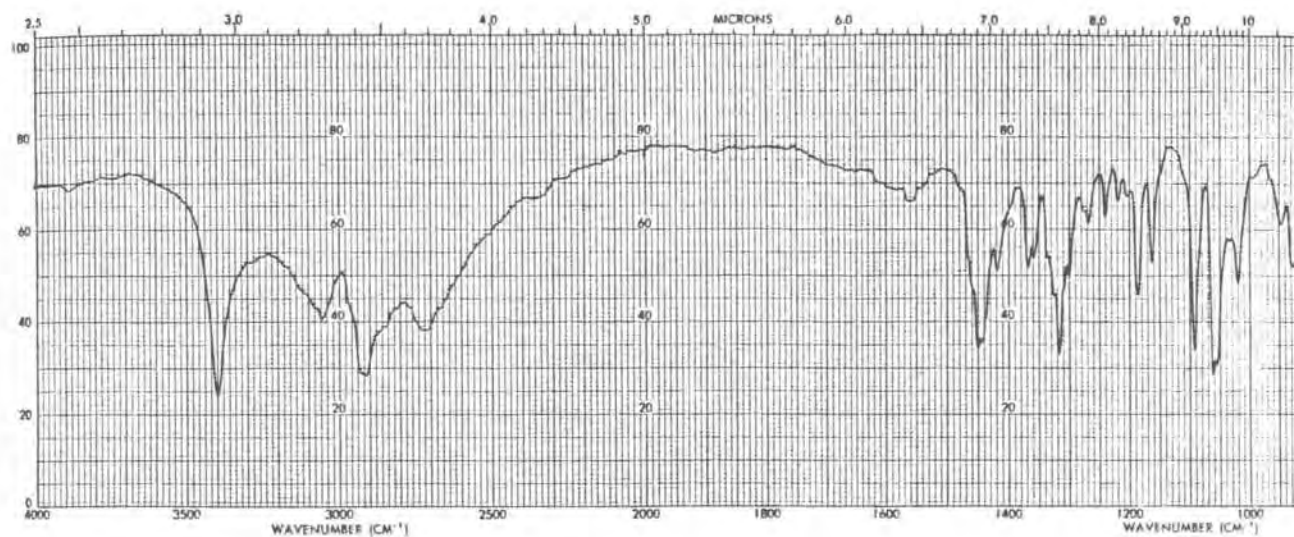


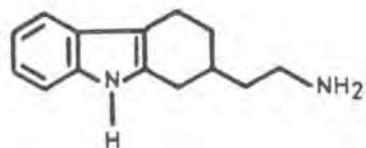


^{13}C -RMN: Compuesto 1.

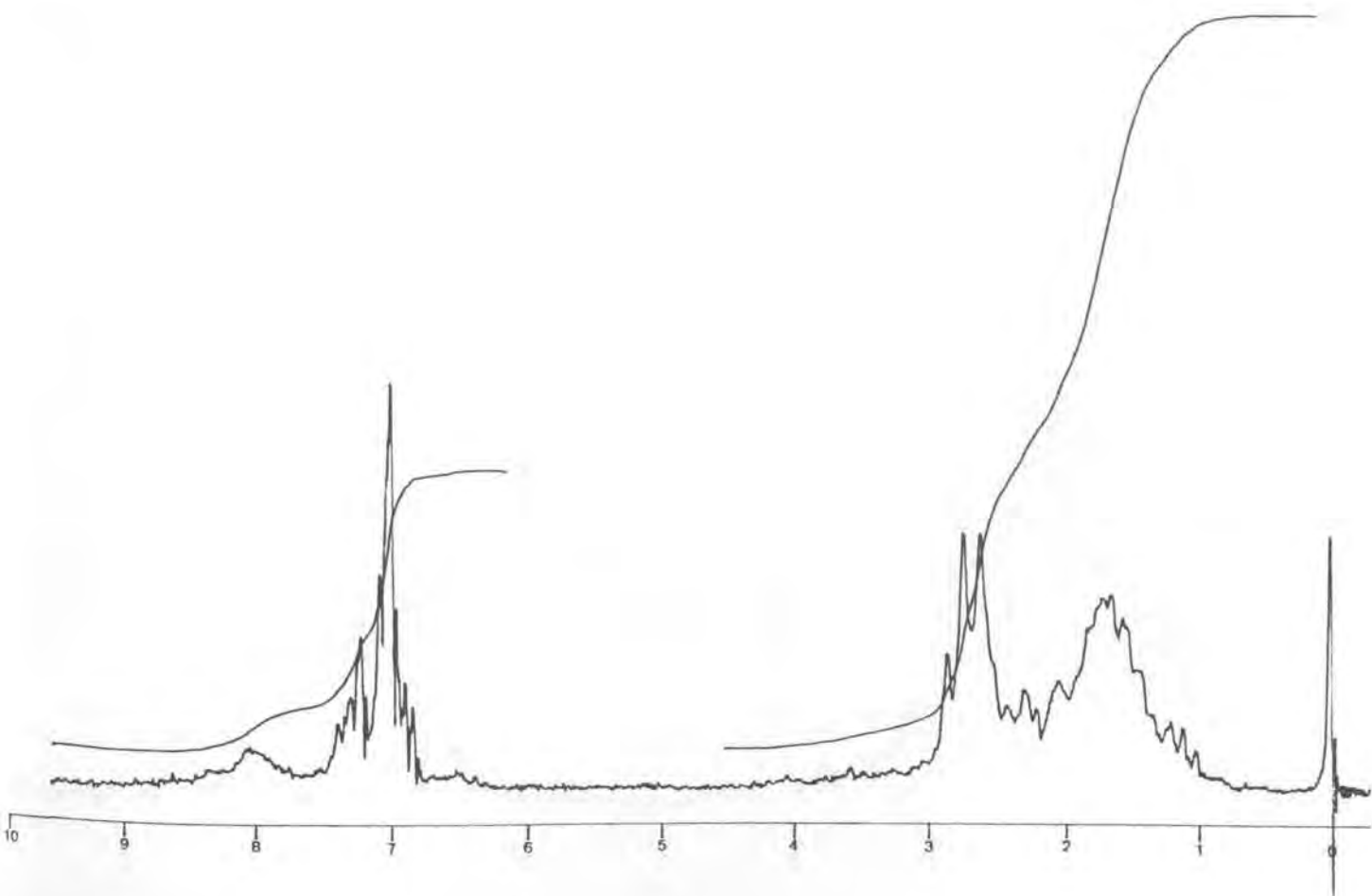
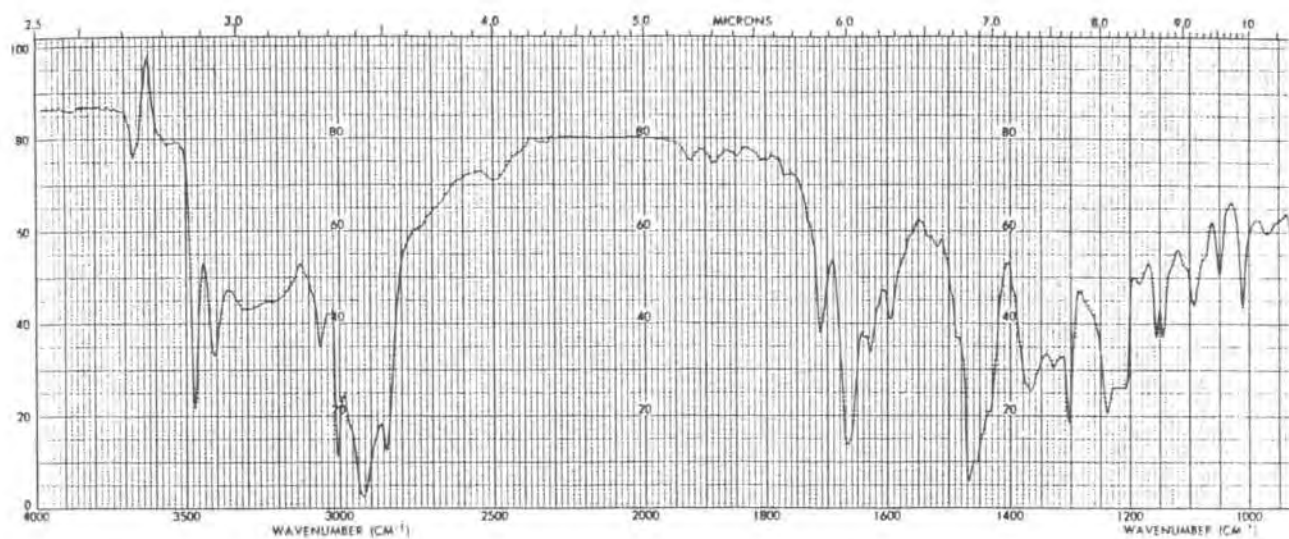


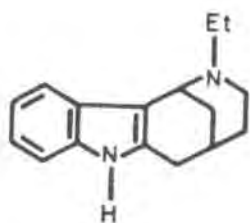
6-Hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol (15).



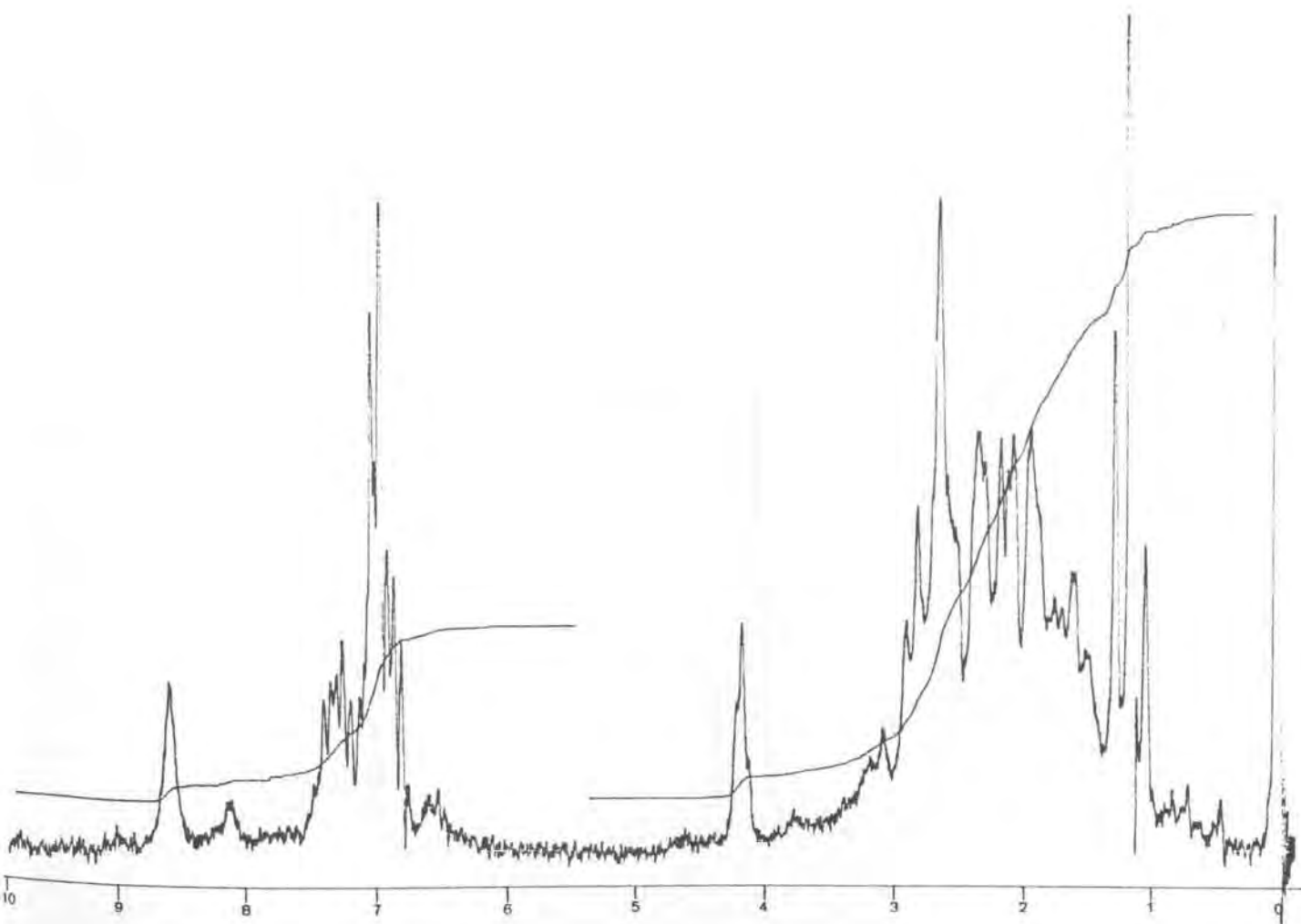
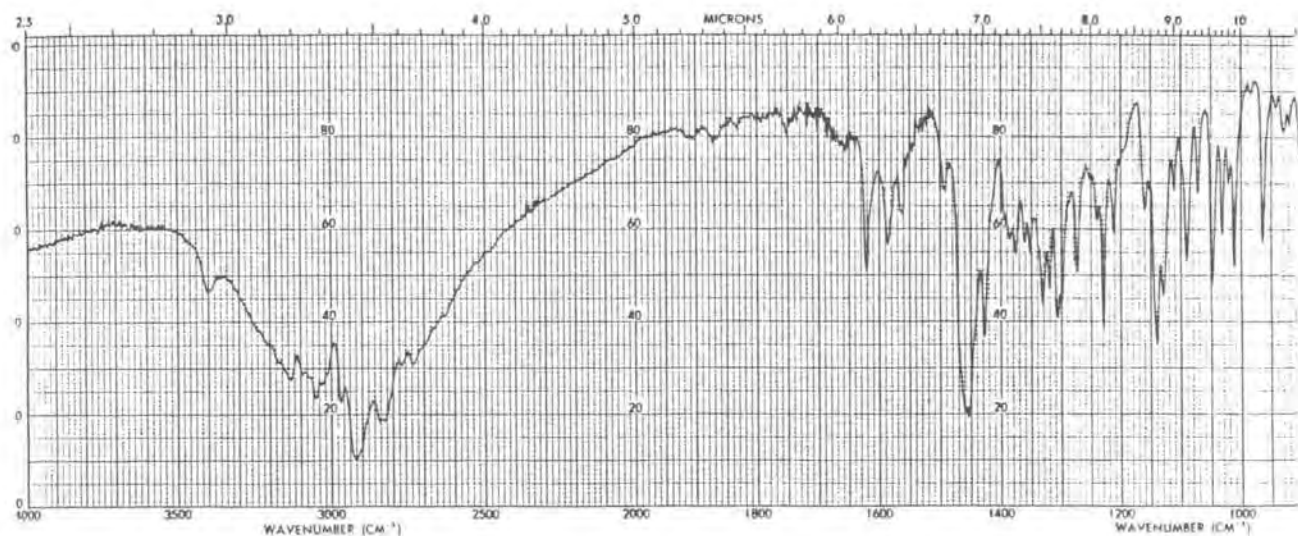


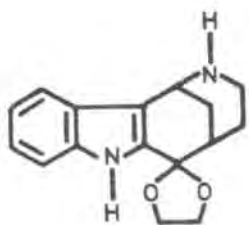
2-(2-Aminoethyl)-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol
(16).



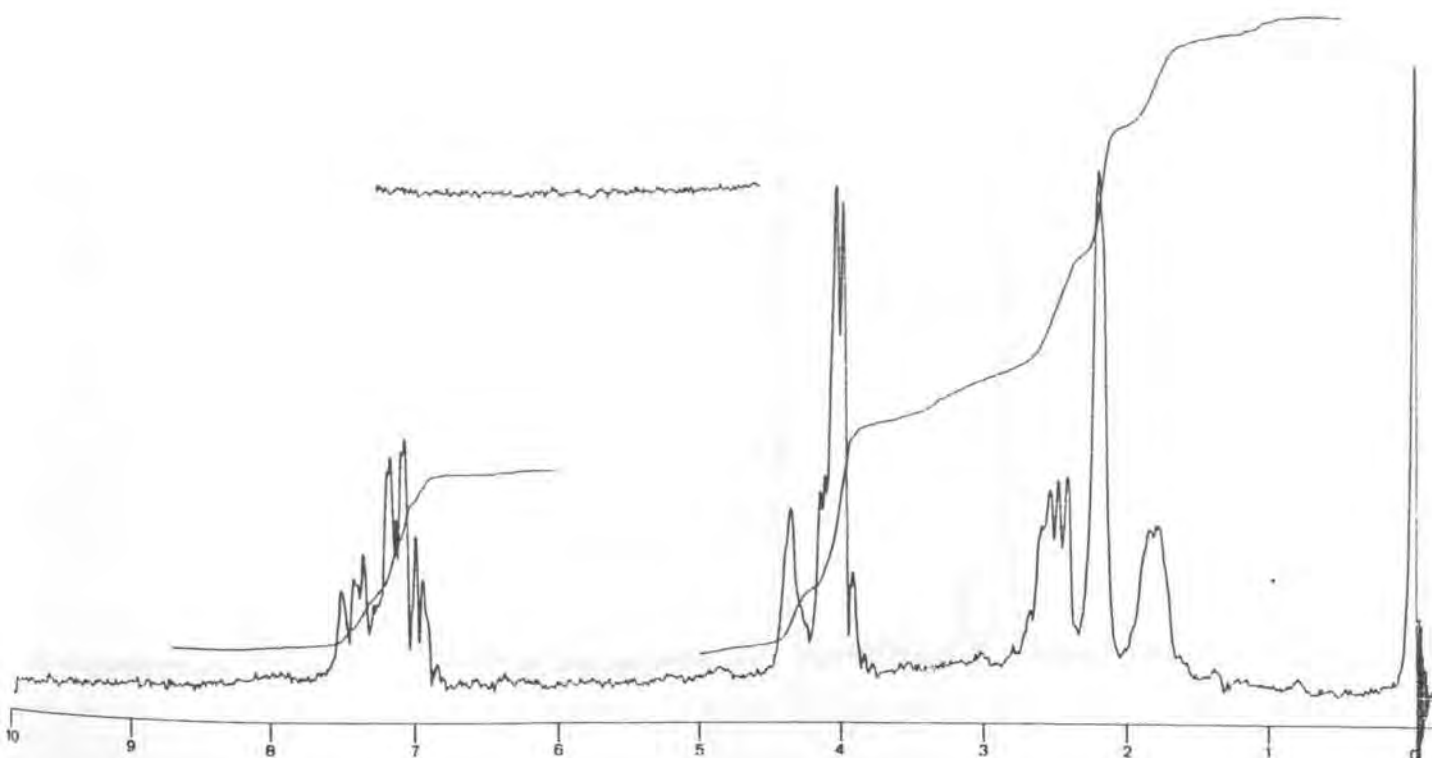
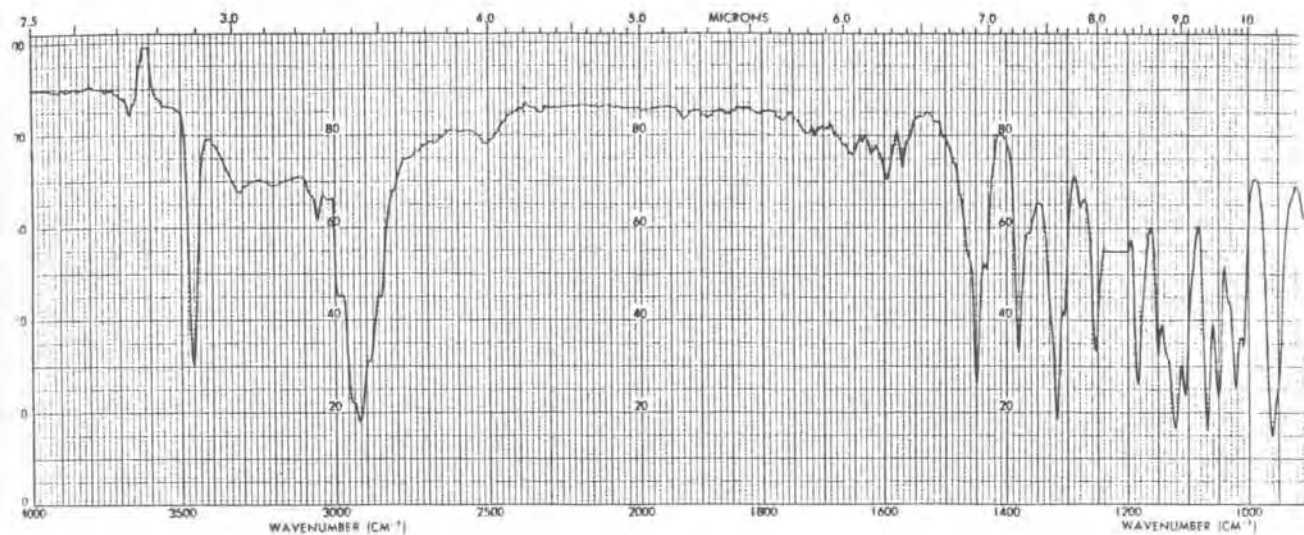


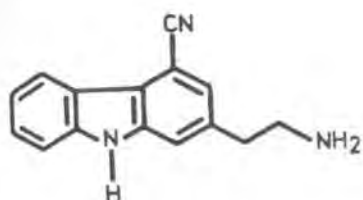
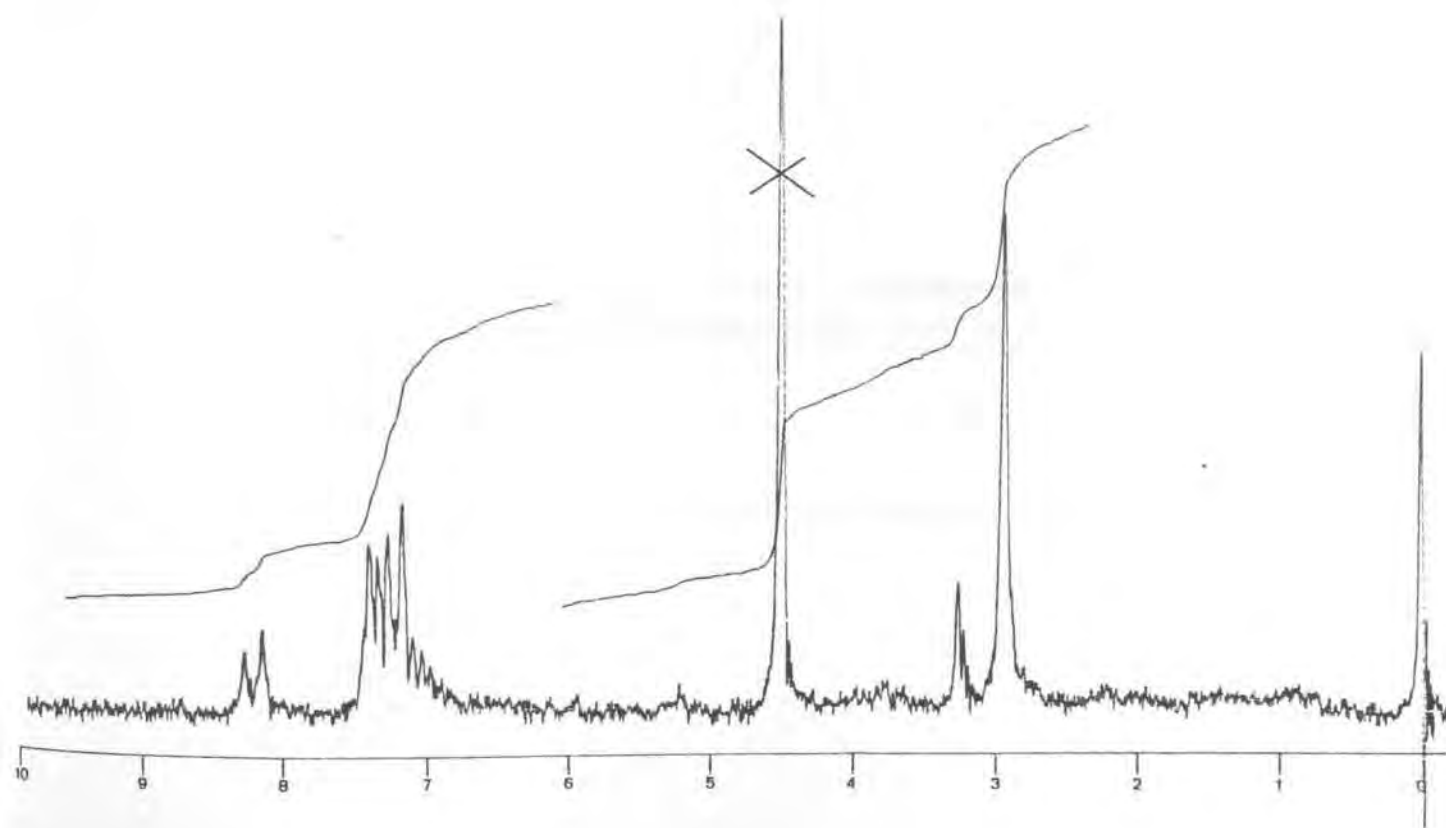
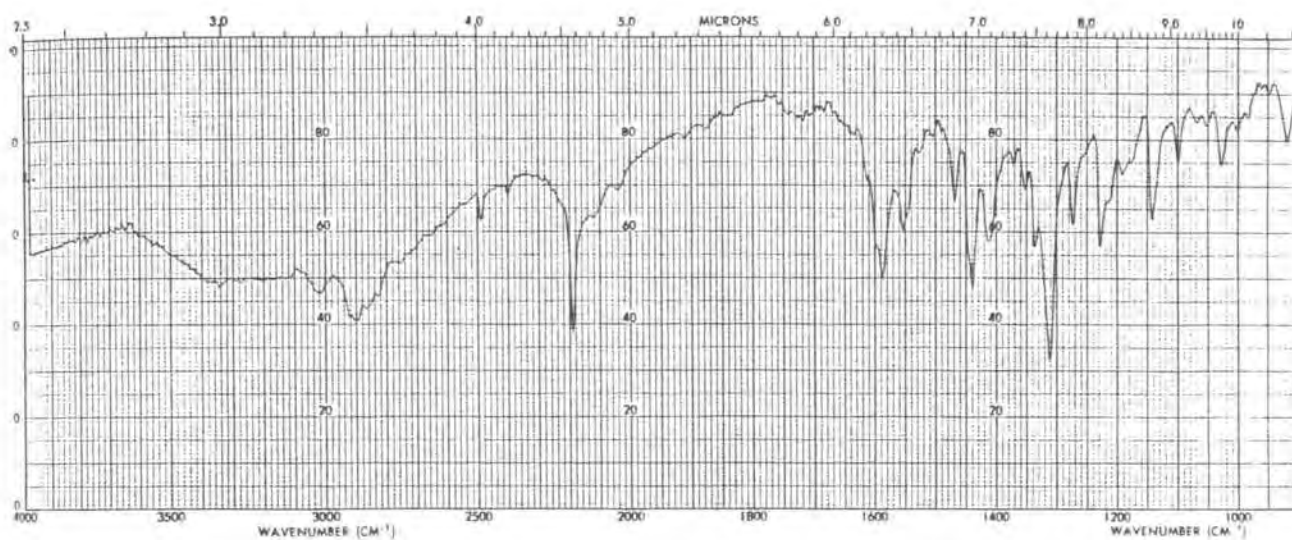
2-Ethyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol (17).

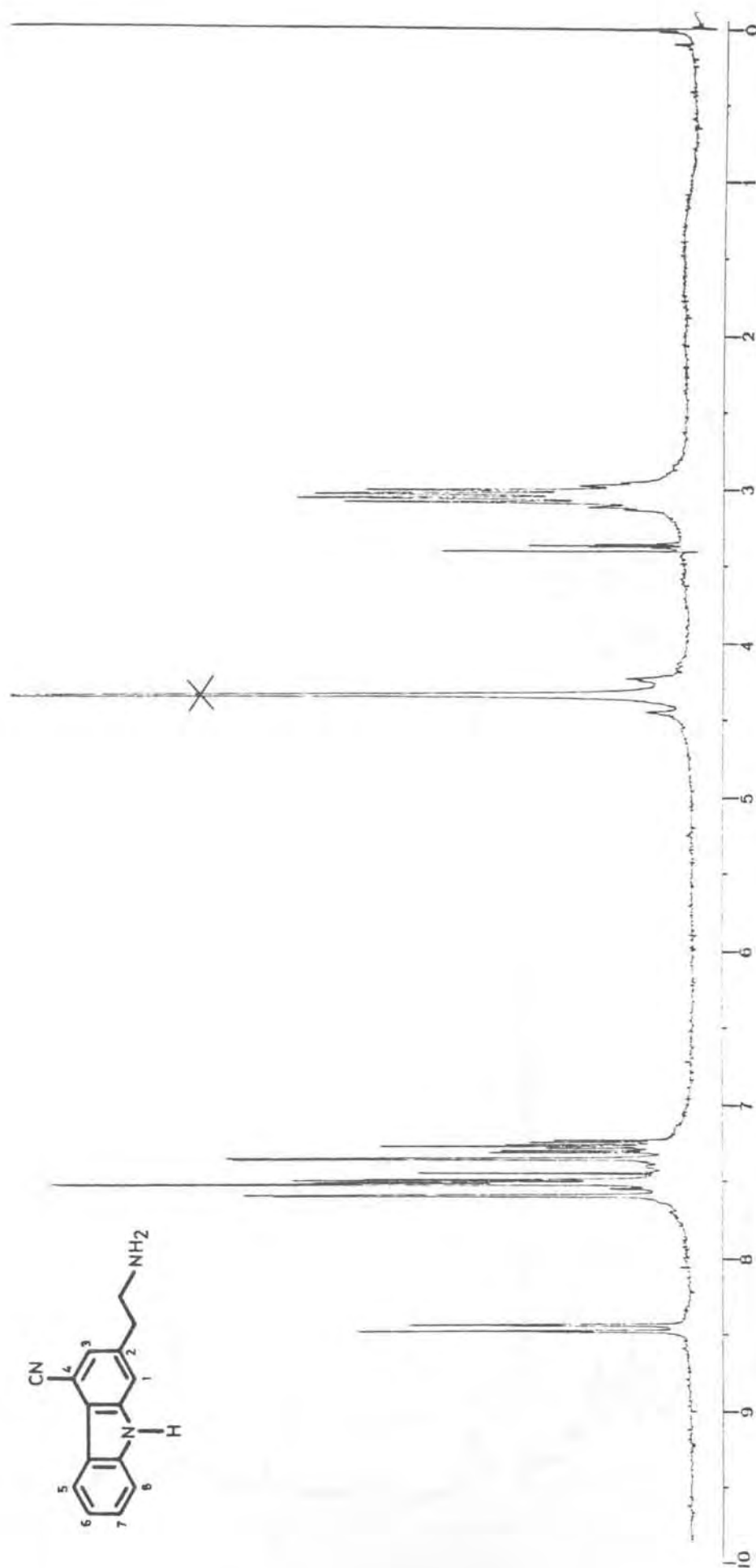




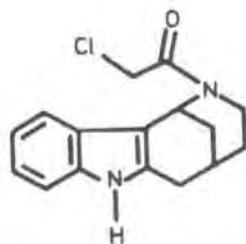
6,6-Etilendioxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol (18).



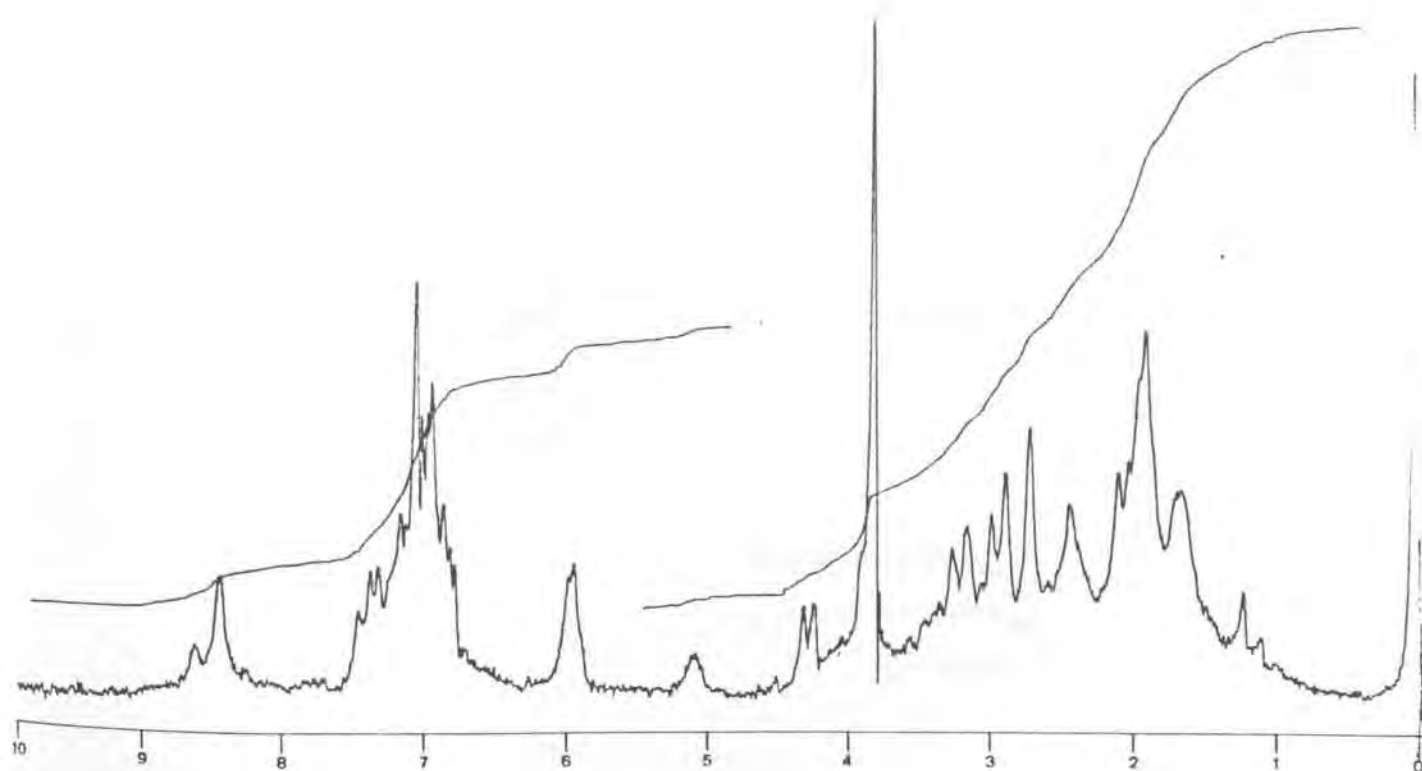
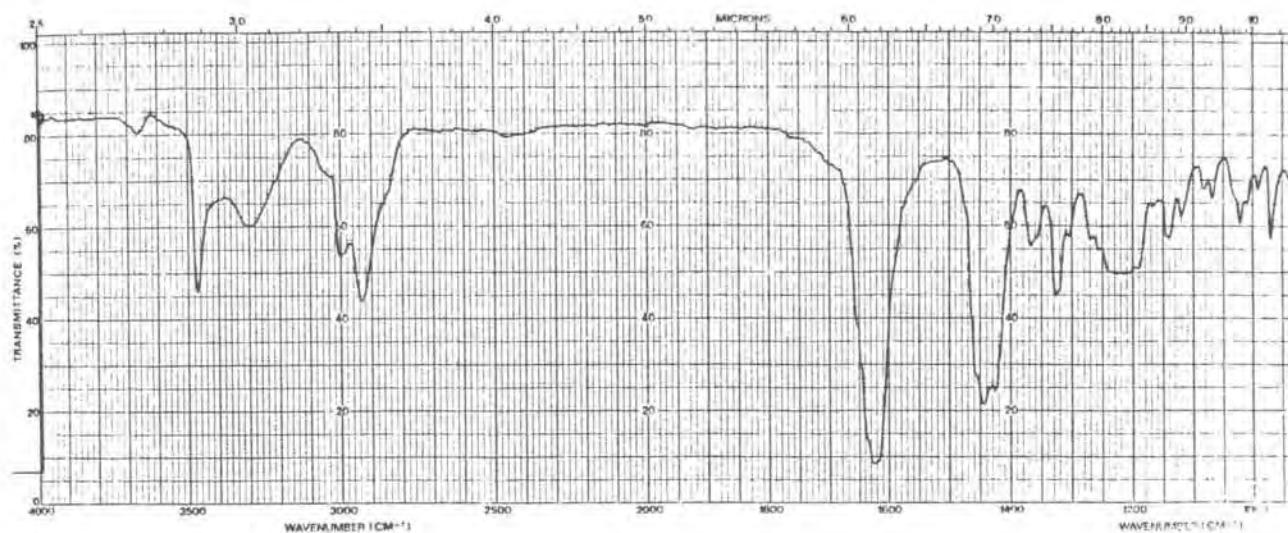
2-(2-Aminoethyl)carbazol-4-carbonitrilo (19).

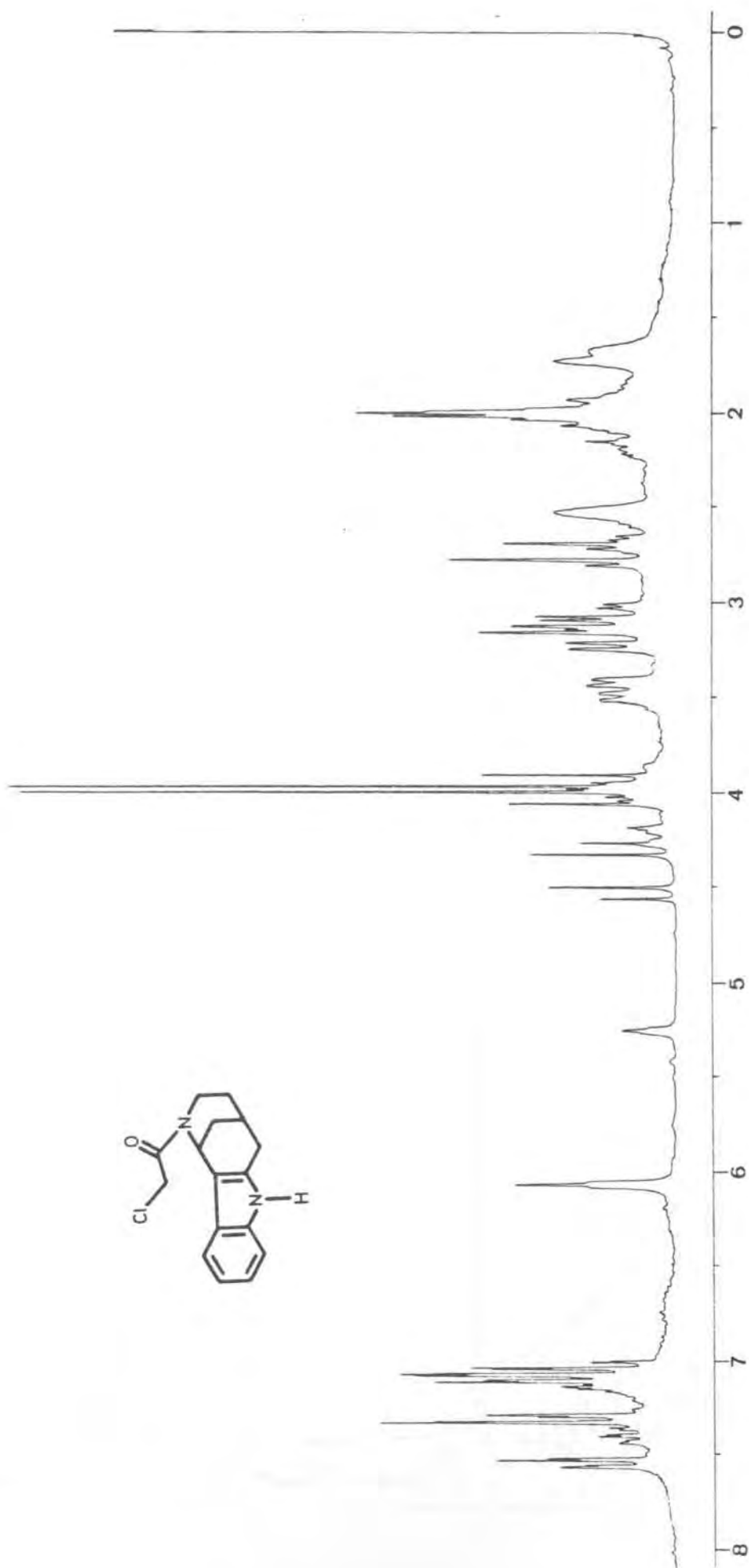


^1H -RMN (200 MHz): Compuesto 19.

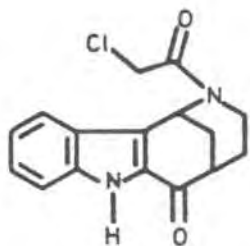


2-Chloroacetyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol (20).

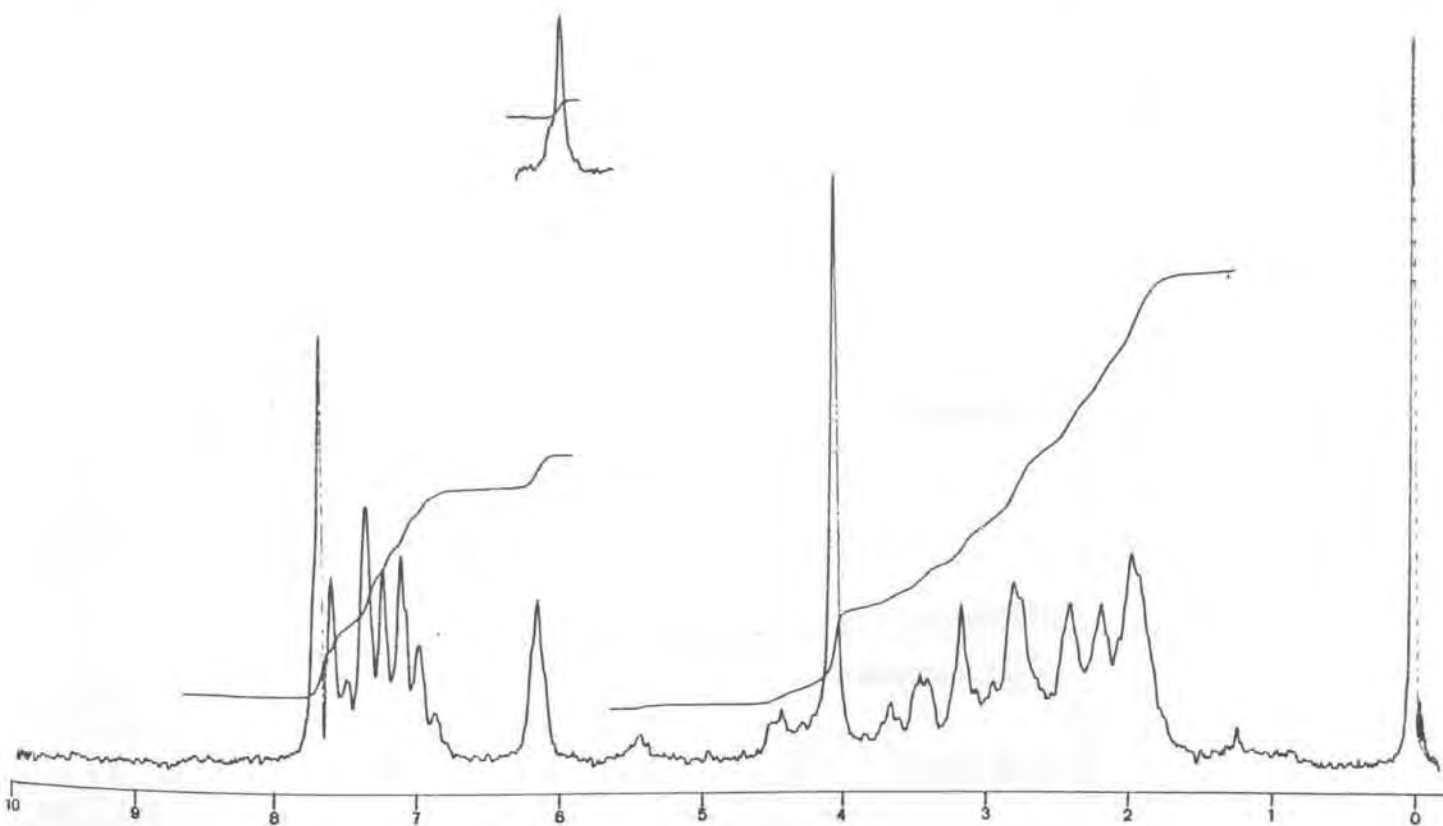
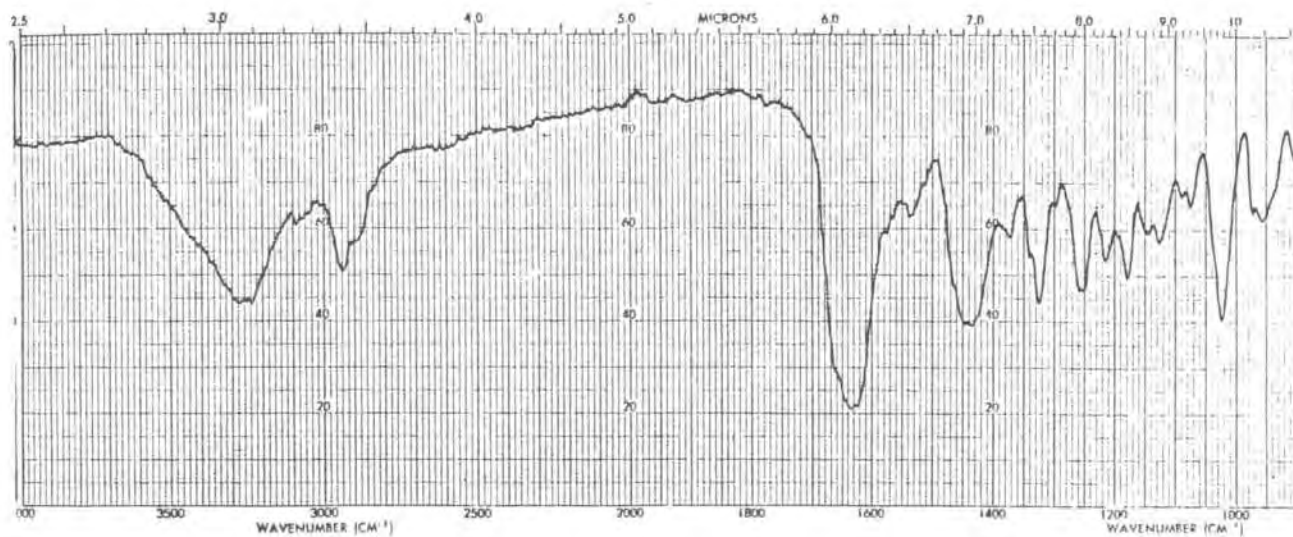


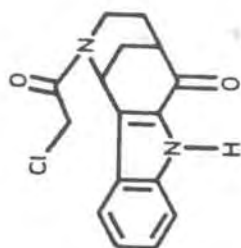
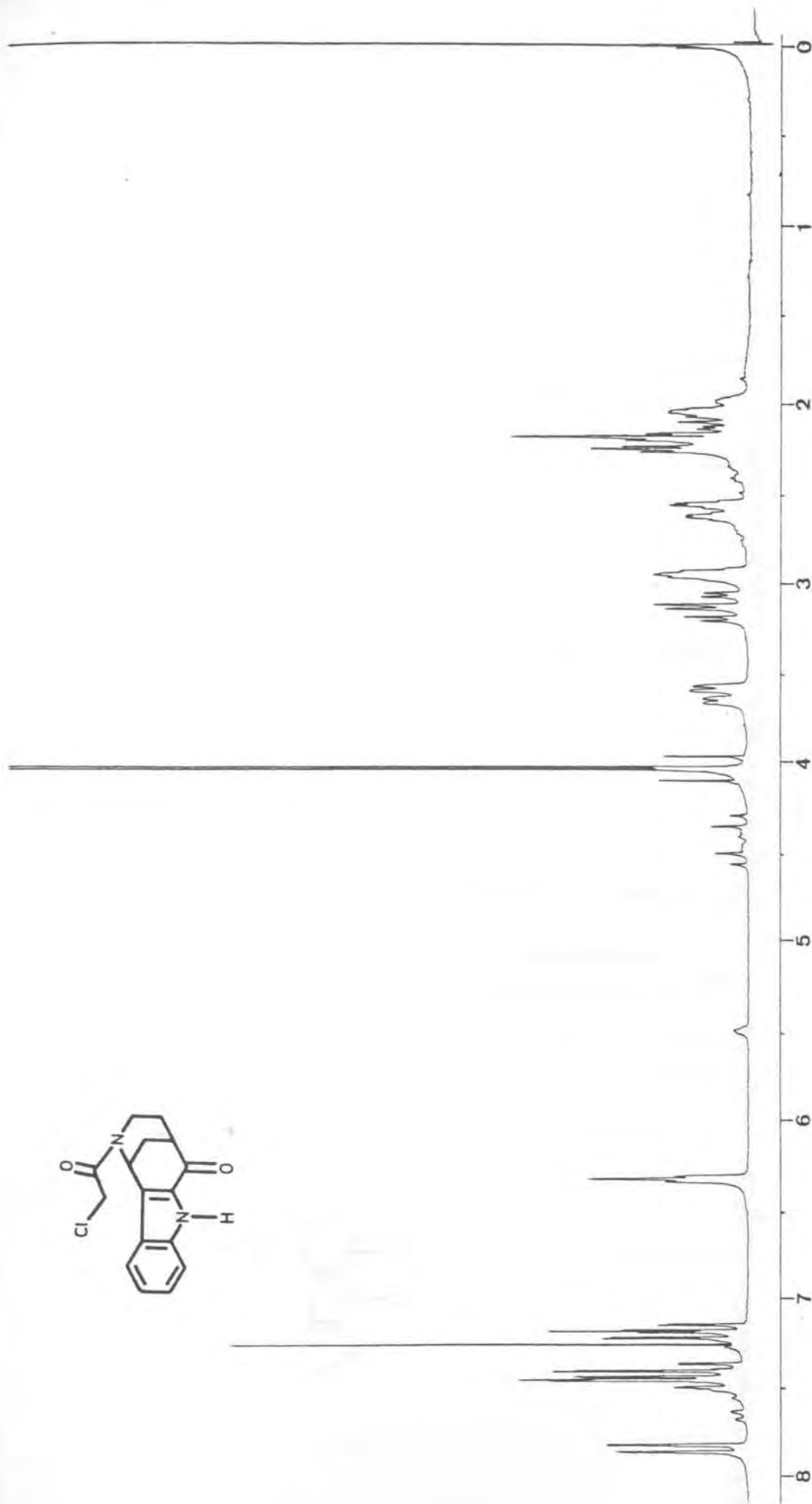


^1H -RMN (200 MHz): Compuesto 20.

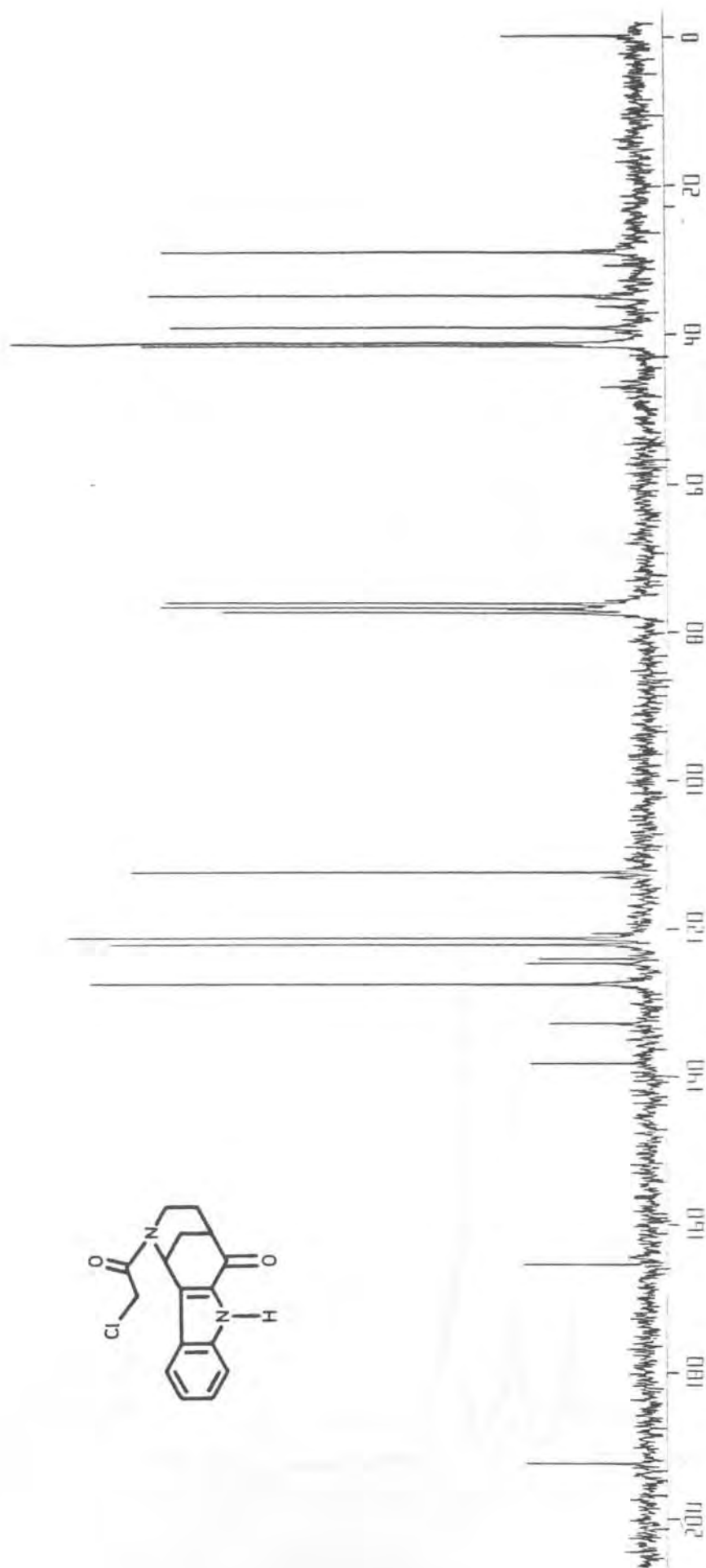


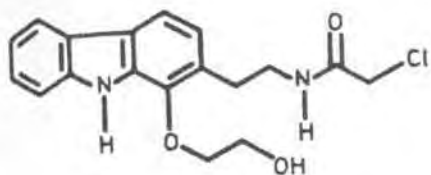
2-Chloroacetyl-6-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol (21).



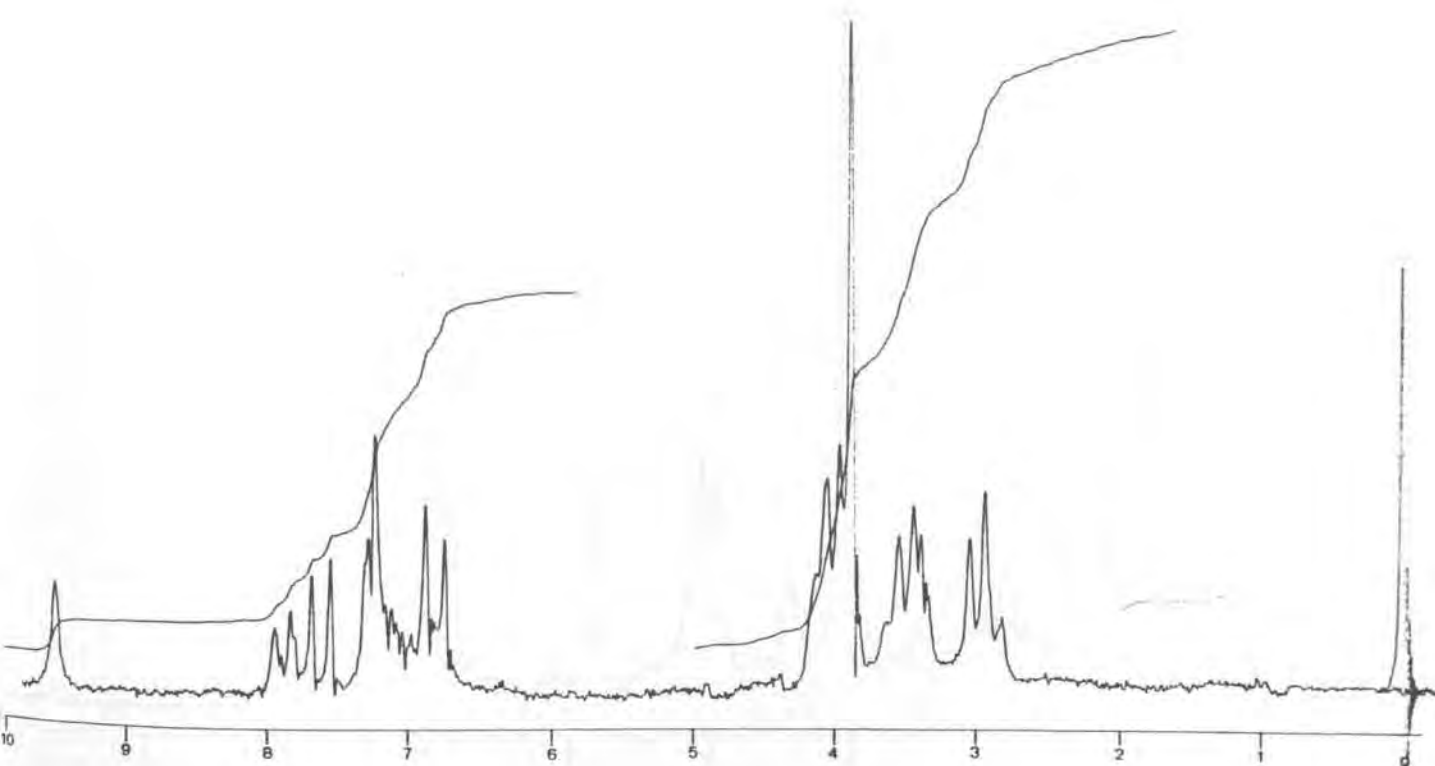
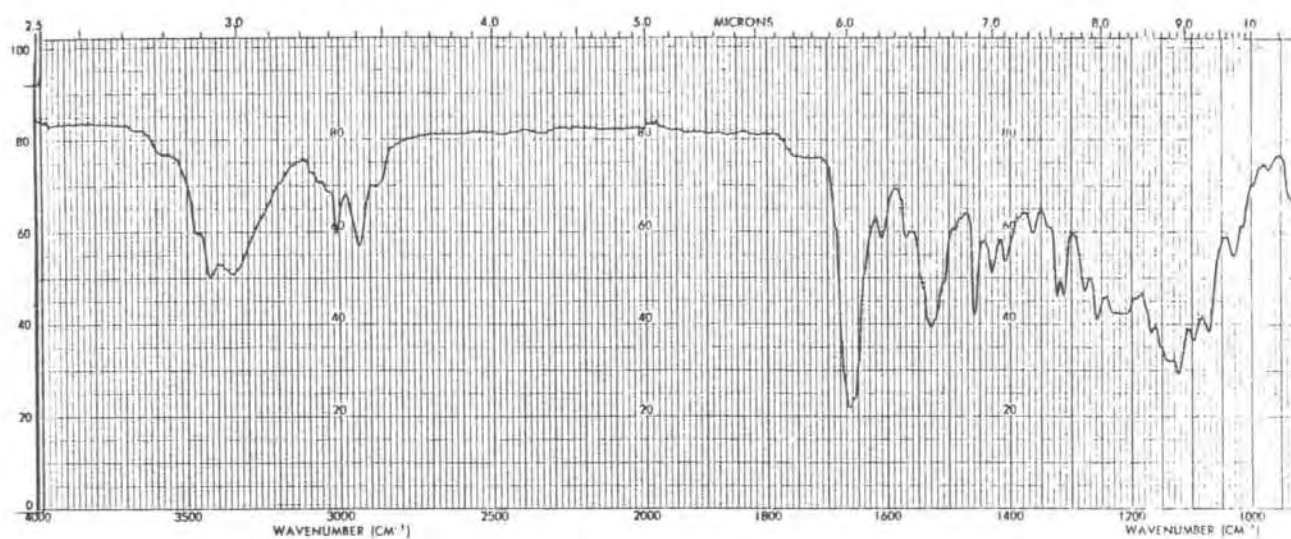


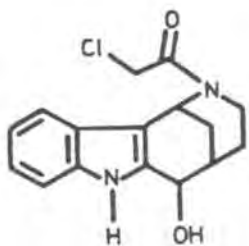
^1H -RMN (200 MHz): Compuesto 21.

 ^{13}C -RMN: Compuesto 21.

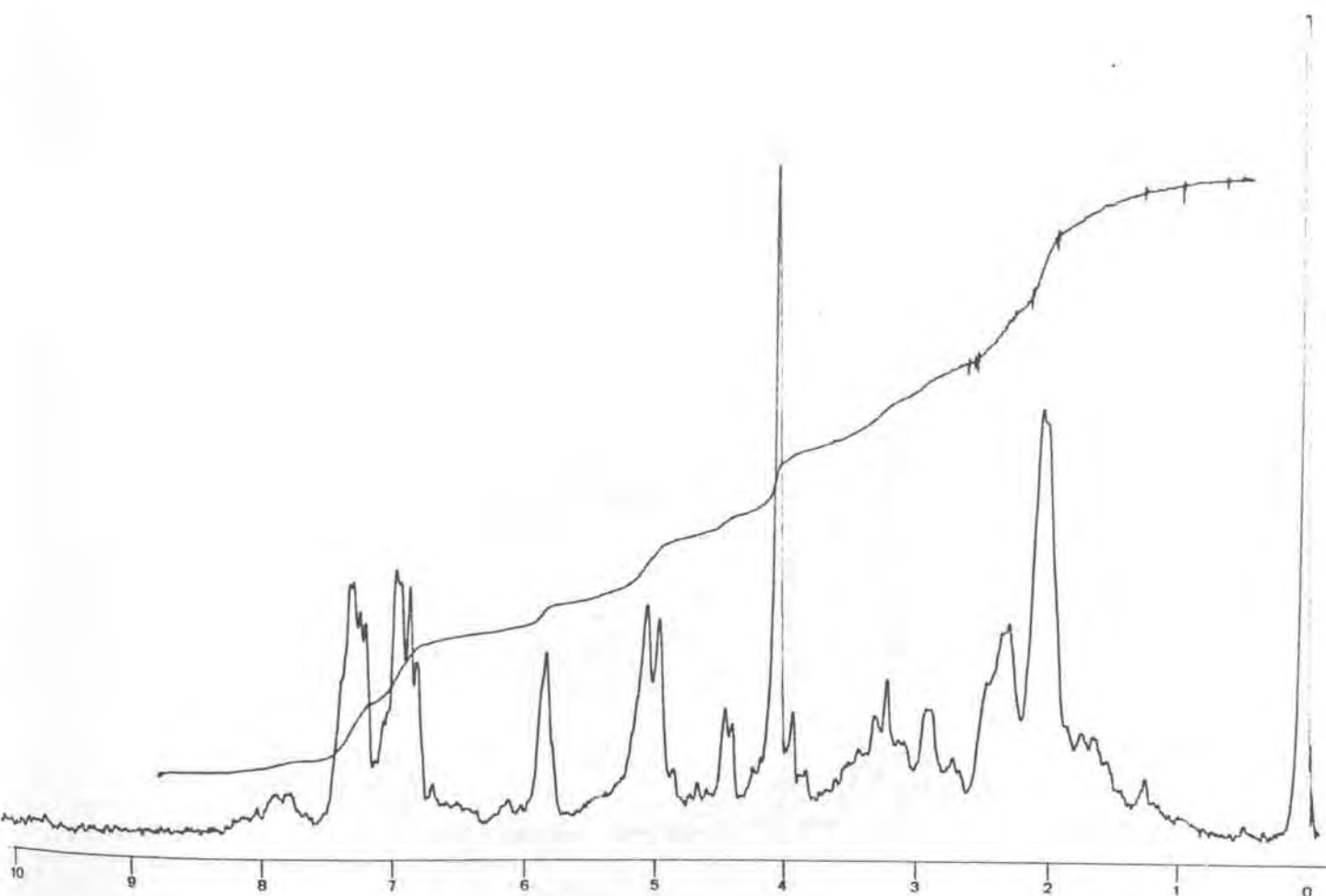
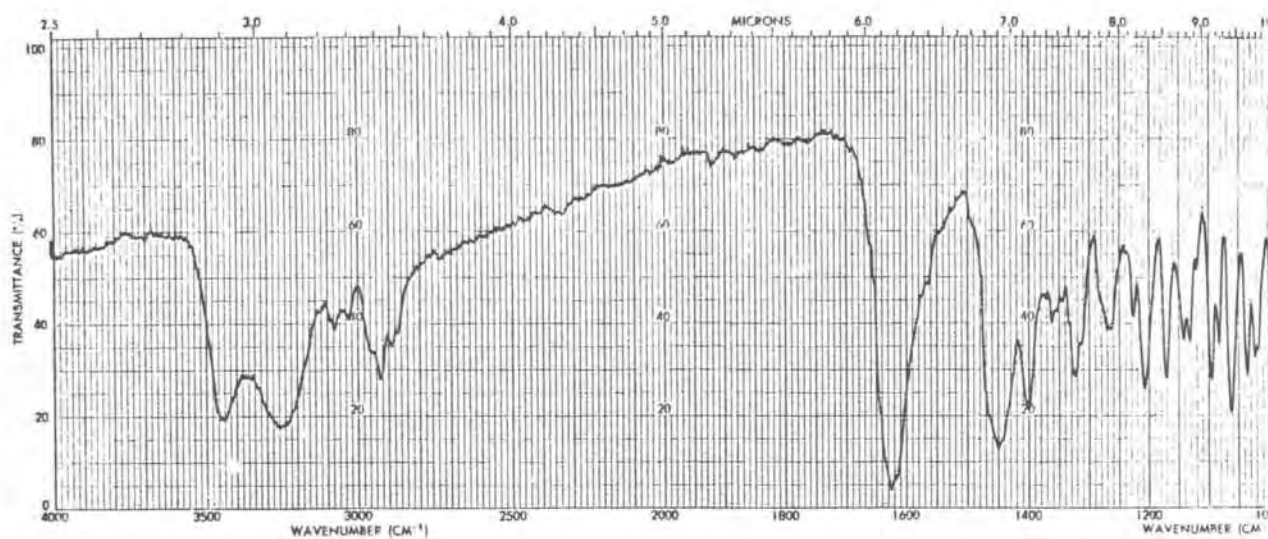


2-[2-(Cloroacetamido)etil]-1-(2-hidroxiethoxy)carbazol (23).

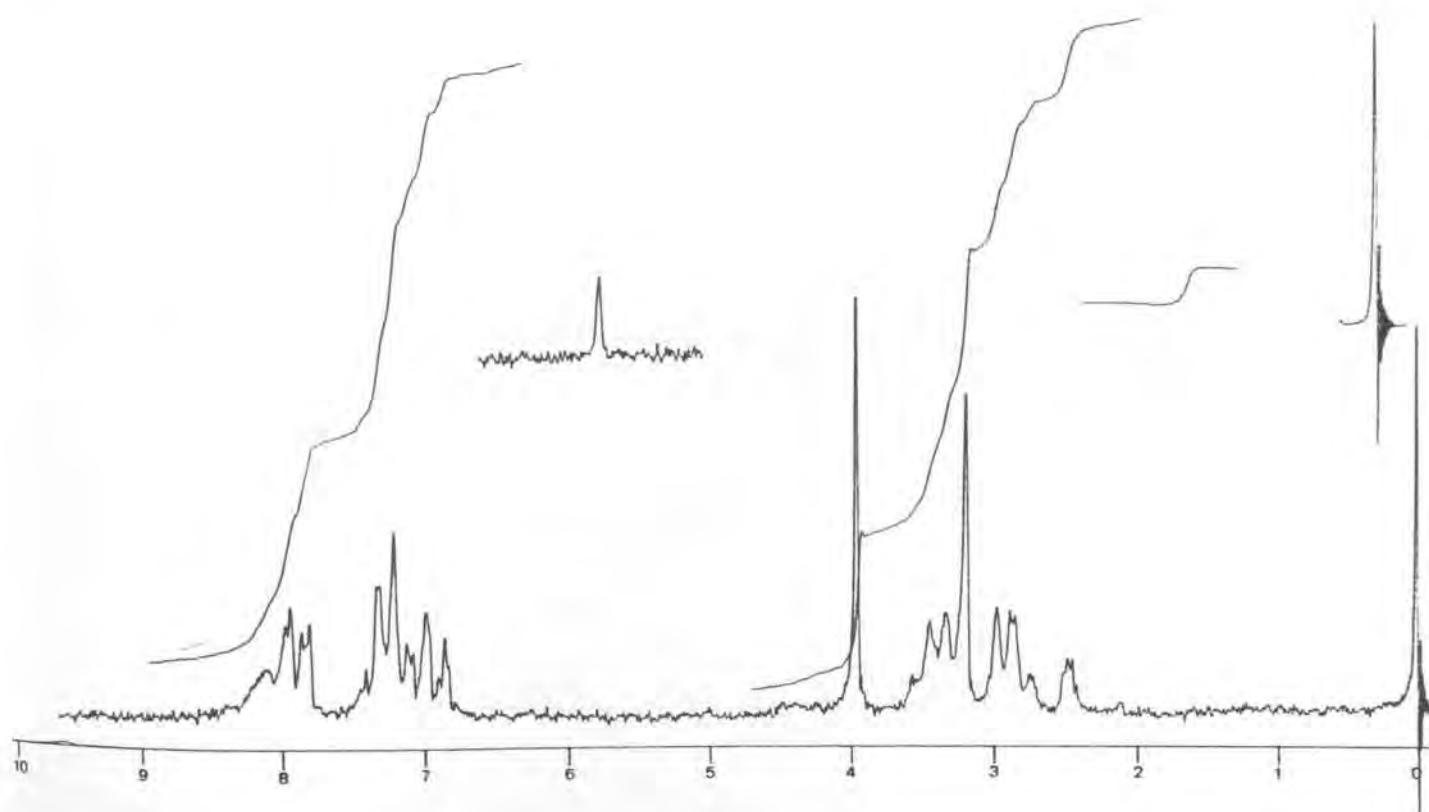
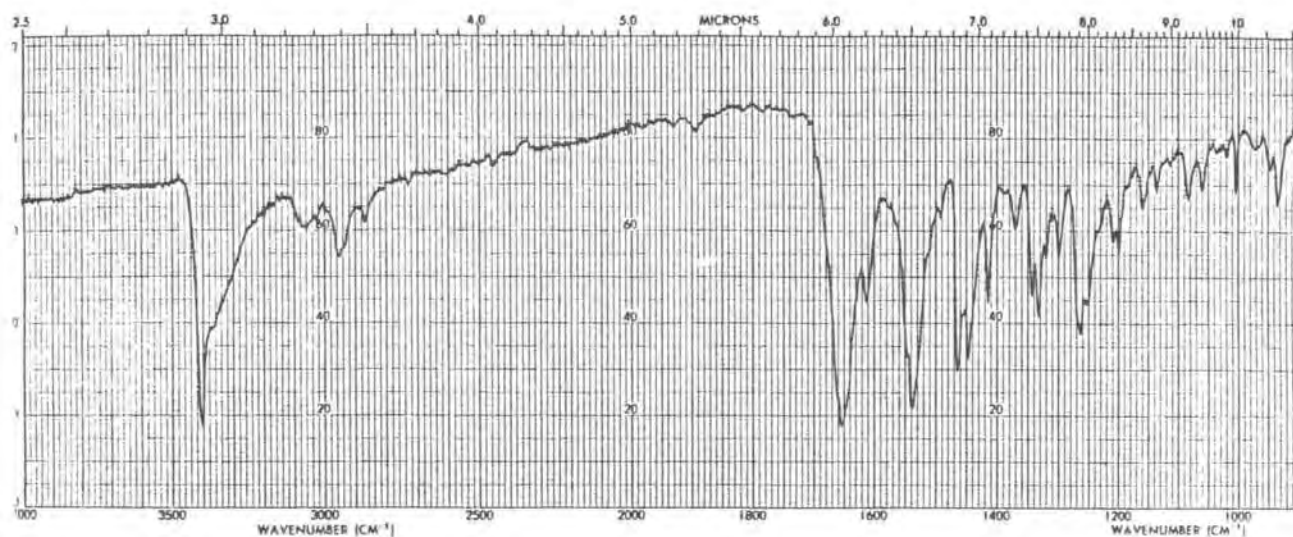
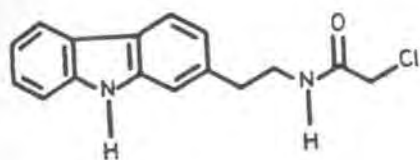


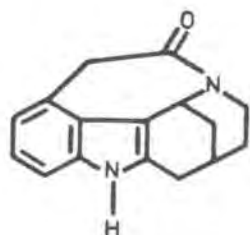


2-Cloroacetyl-6-hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol (24).

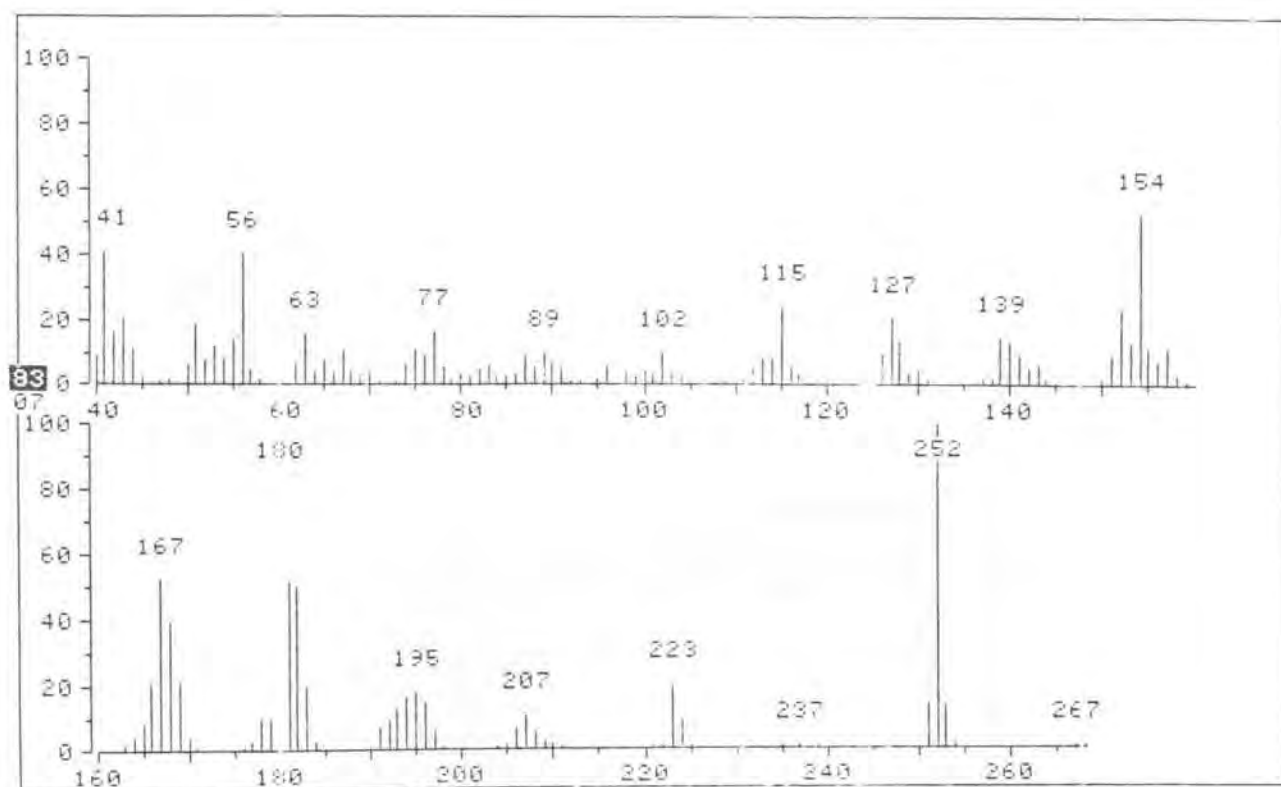
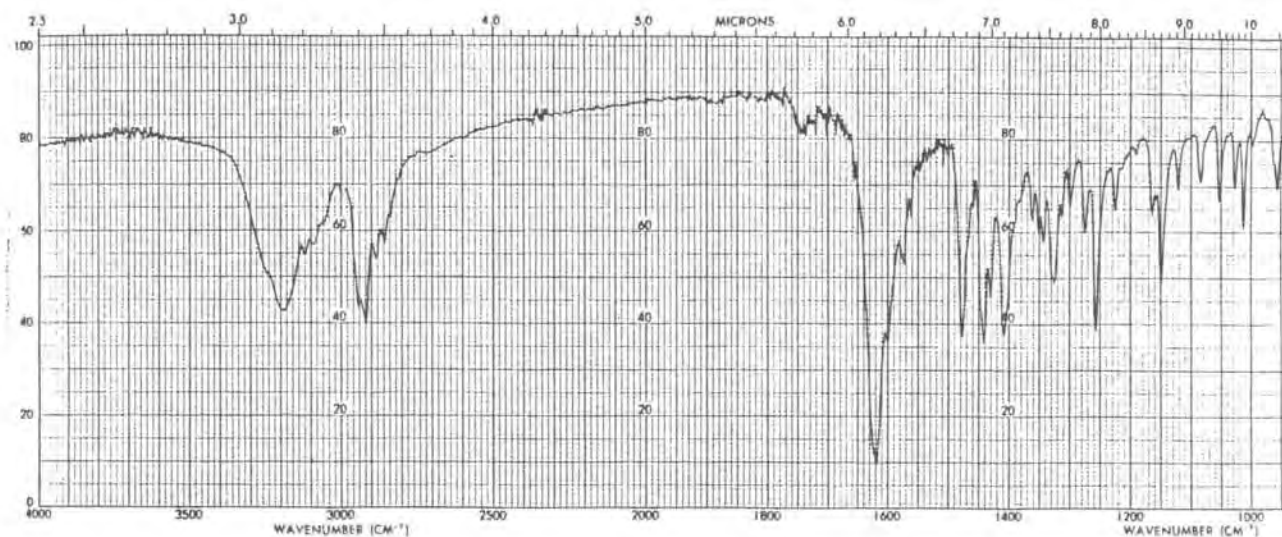


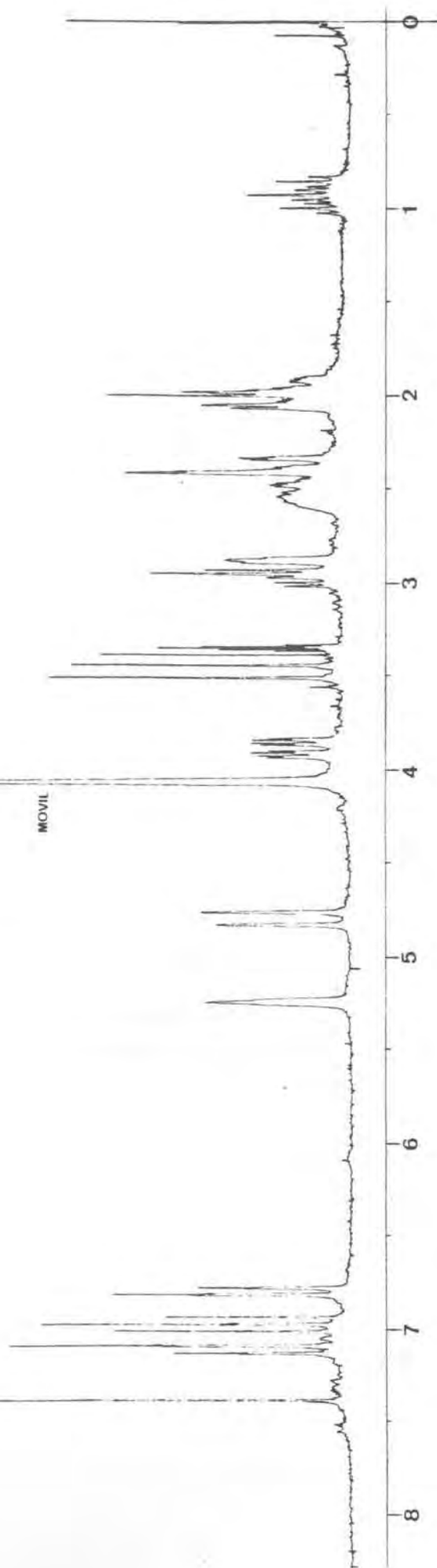
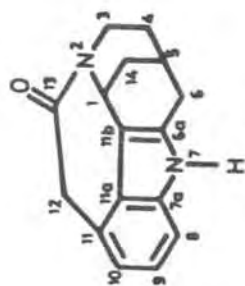
2-[2-(Chloroacetamido)ethyl]carbazol (25).



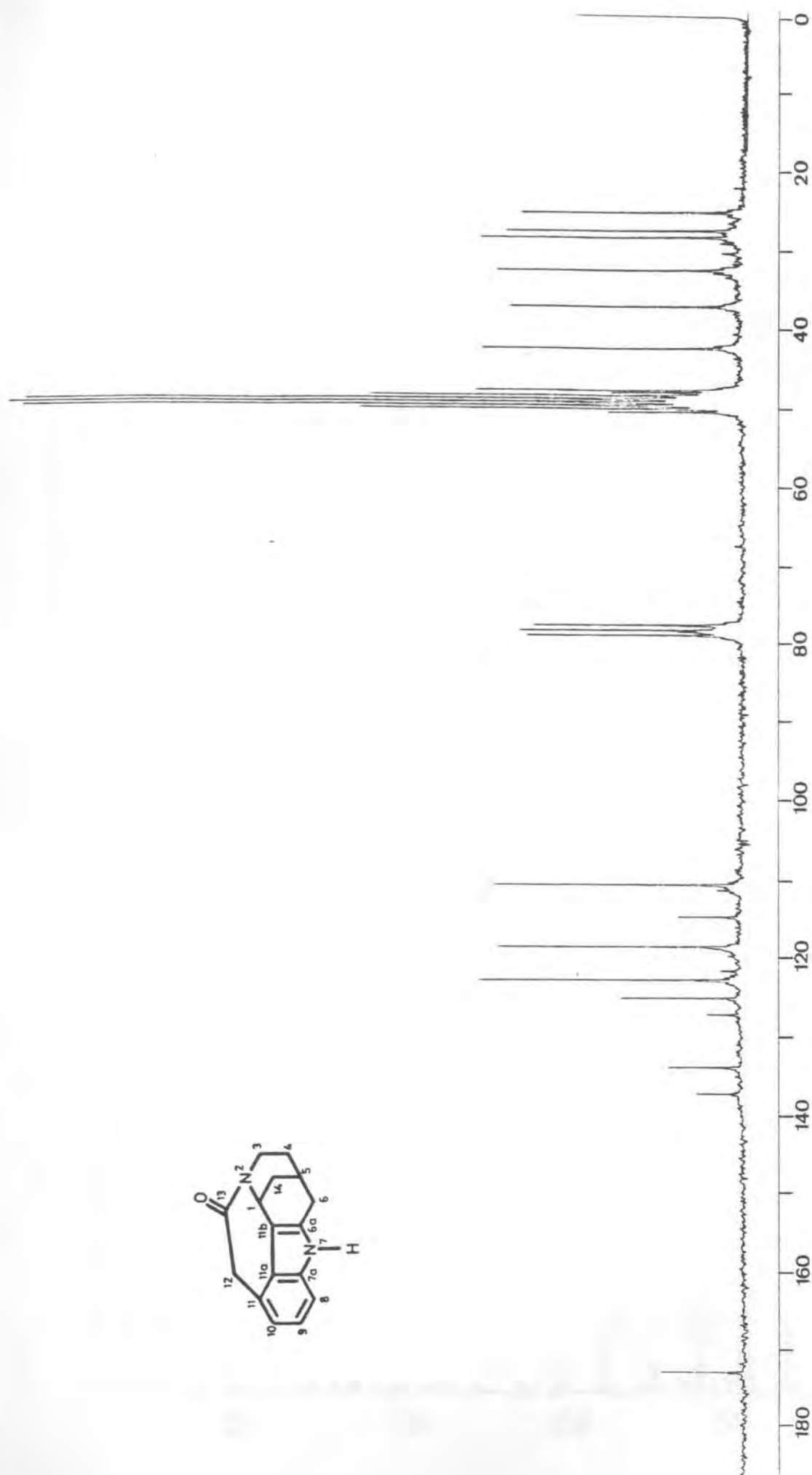


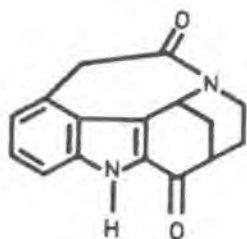
13-Oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydro-2,11-ethano-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol (26).



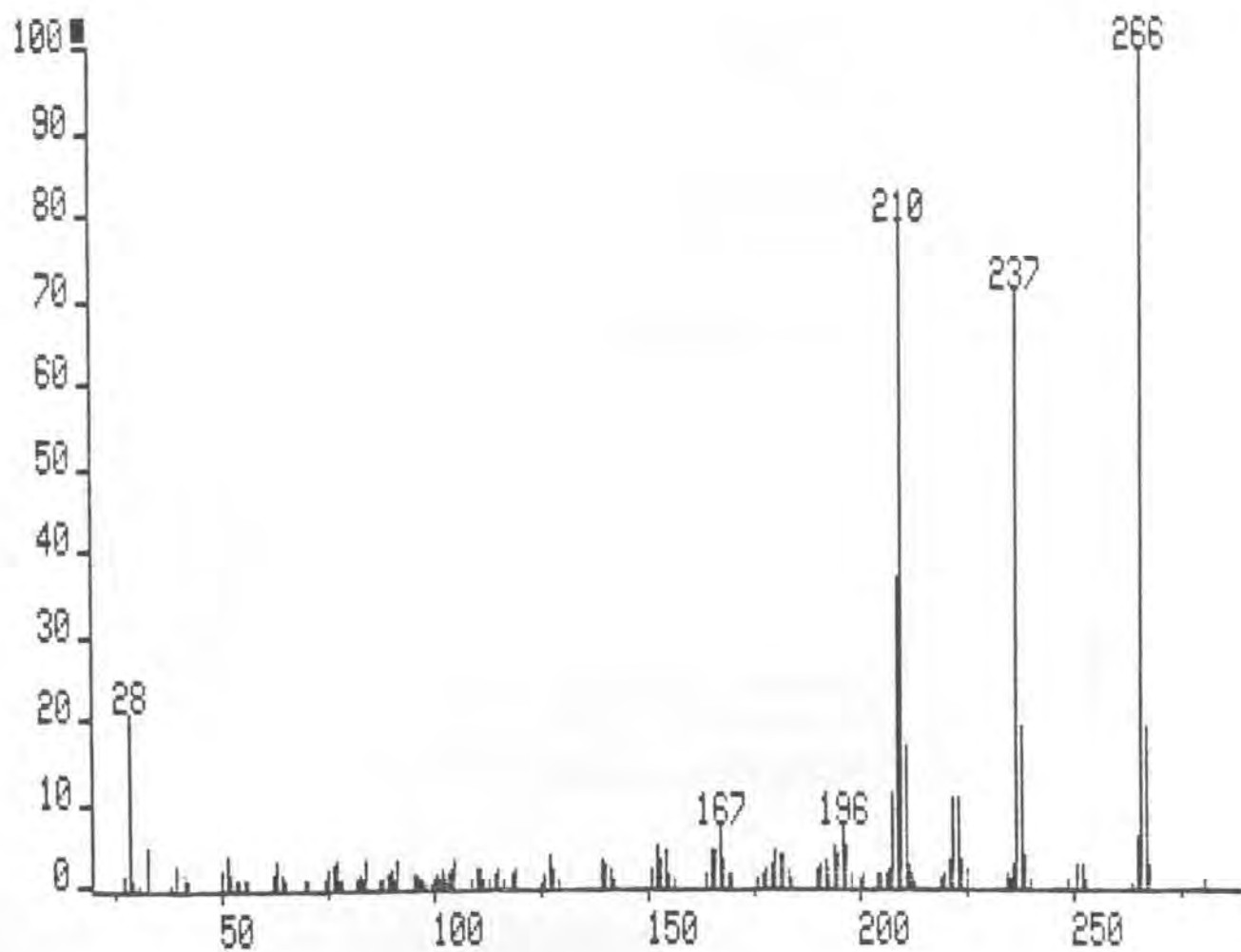
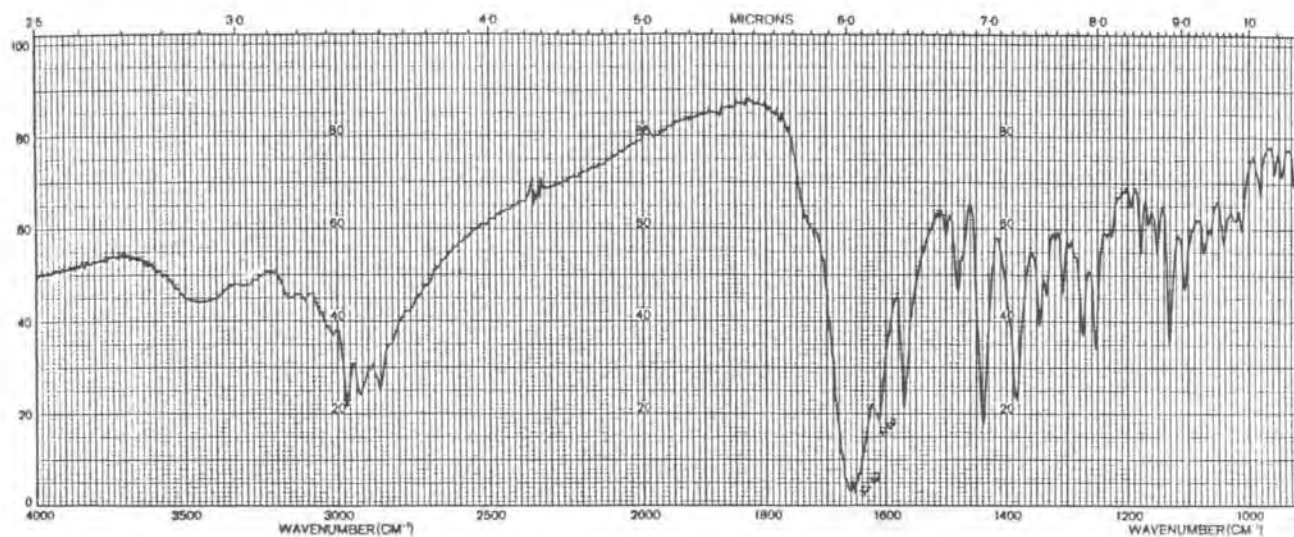


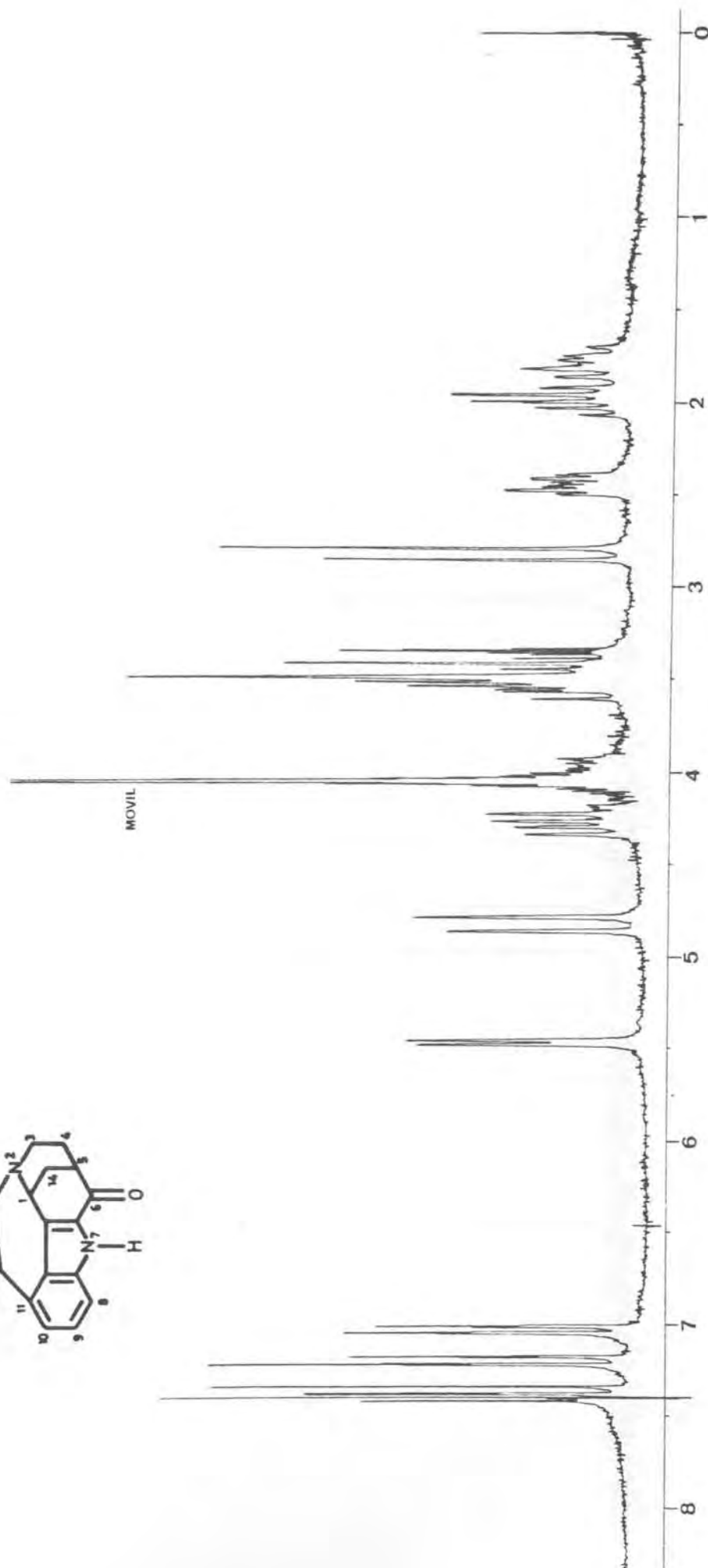
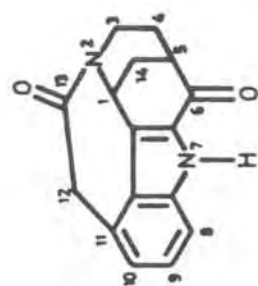
^1H -RMN (200 MHz): Compuesto 26.

 ^{13}C -RMN: Compuesto 26.

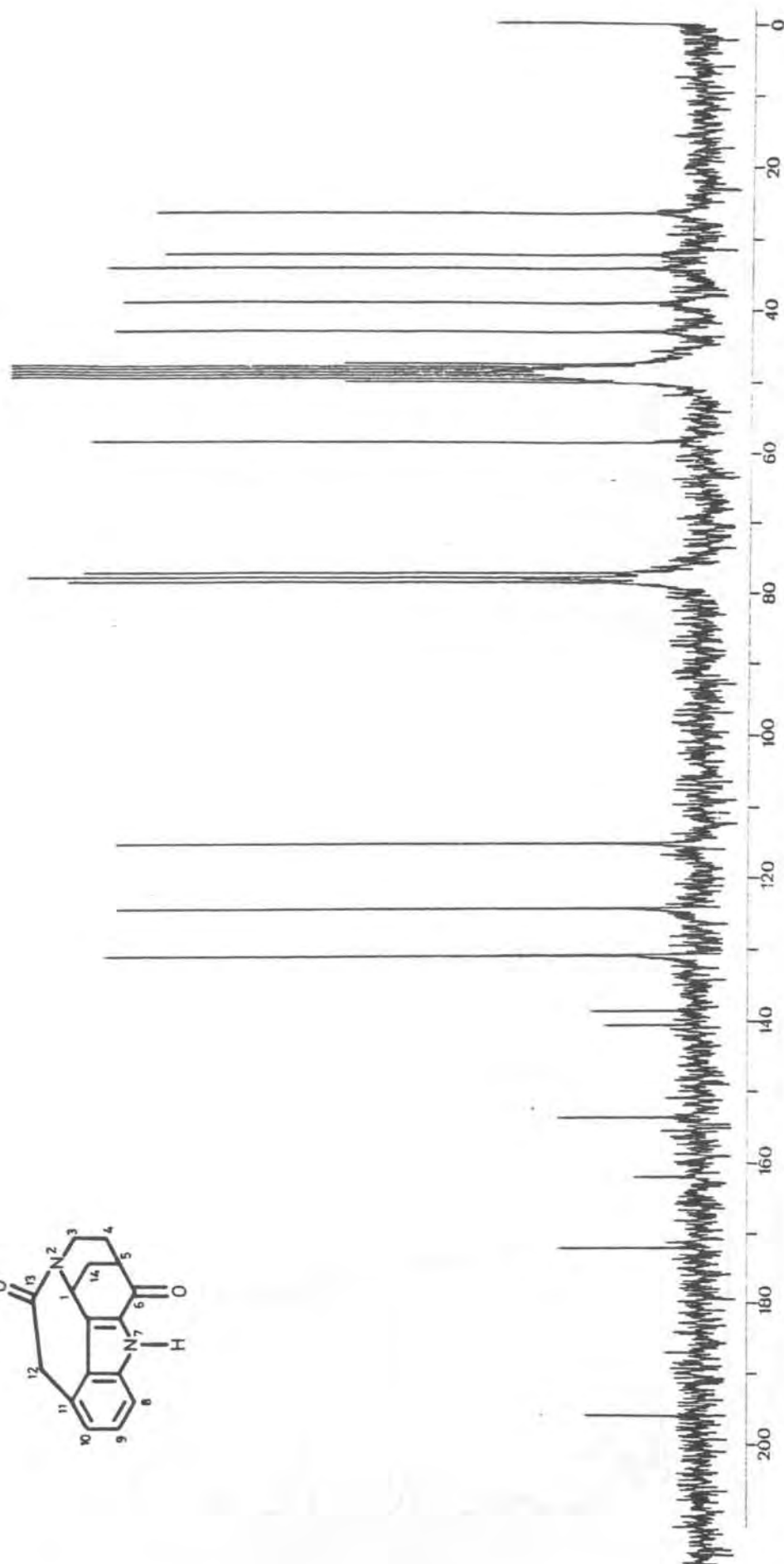
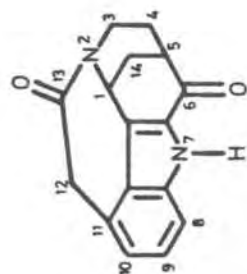


6,13-Dioxo-1,2,3,4,5,6-hexahydro-2,11-etano-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol (27).

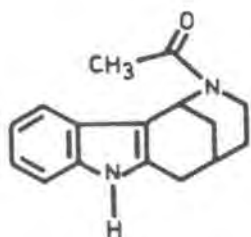




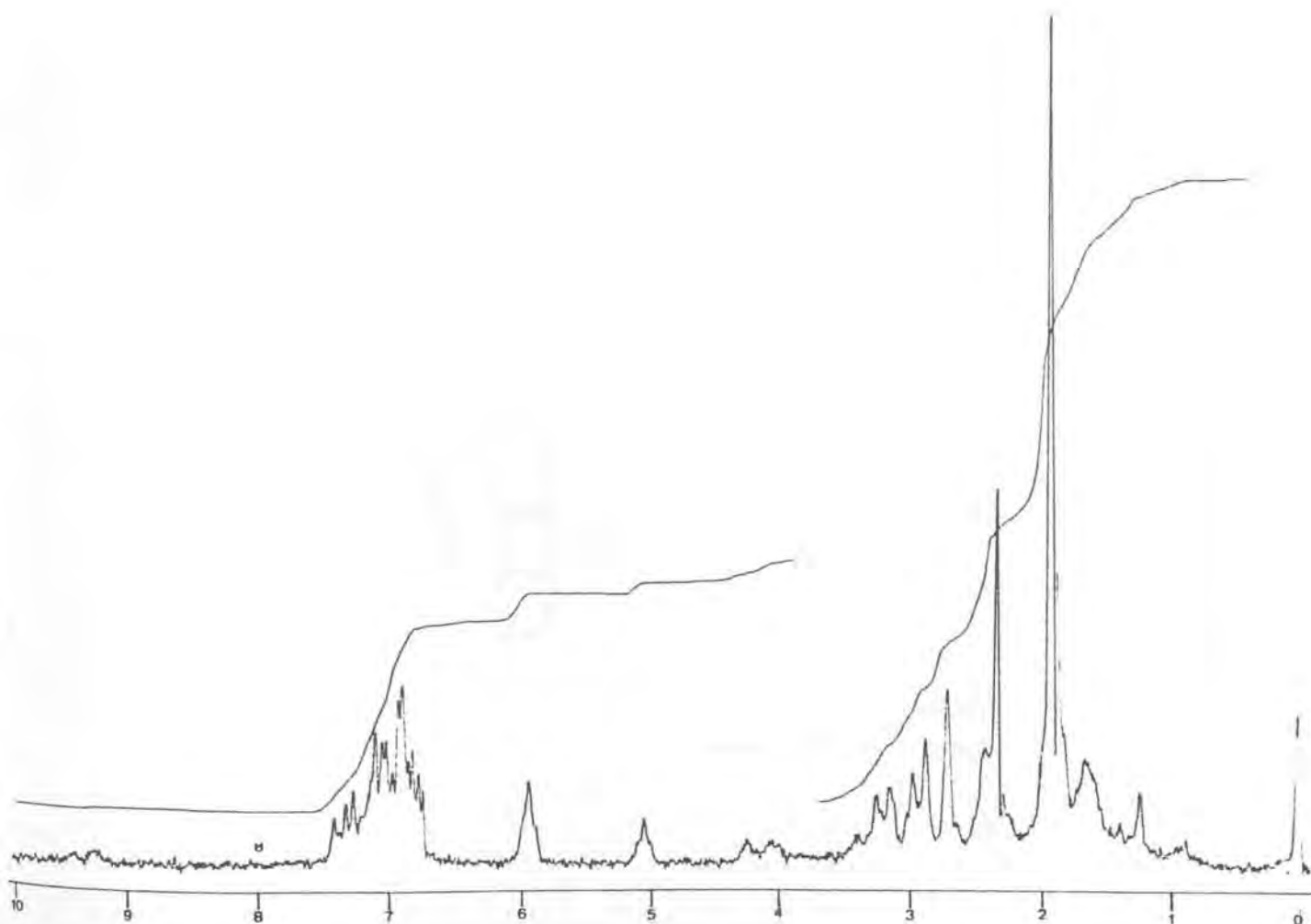
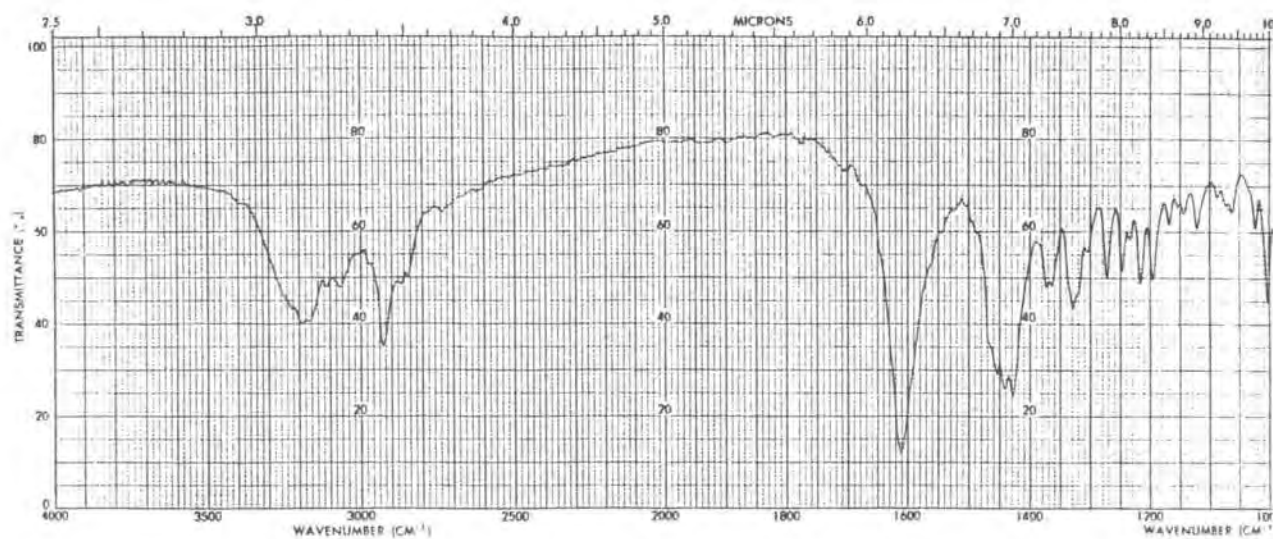
^1H -RMN (200 MHz): Compuesto 27.

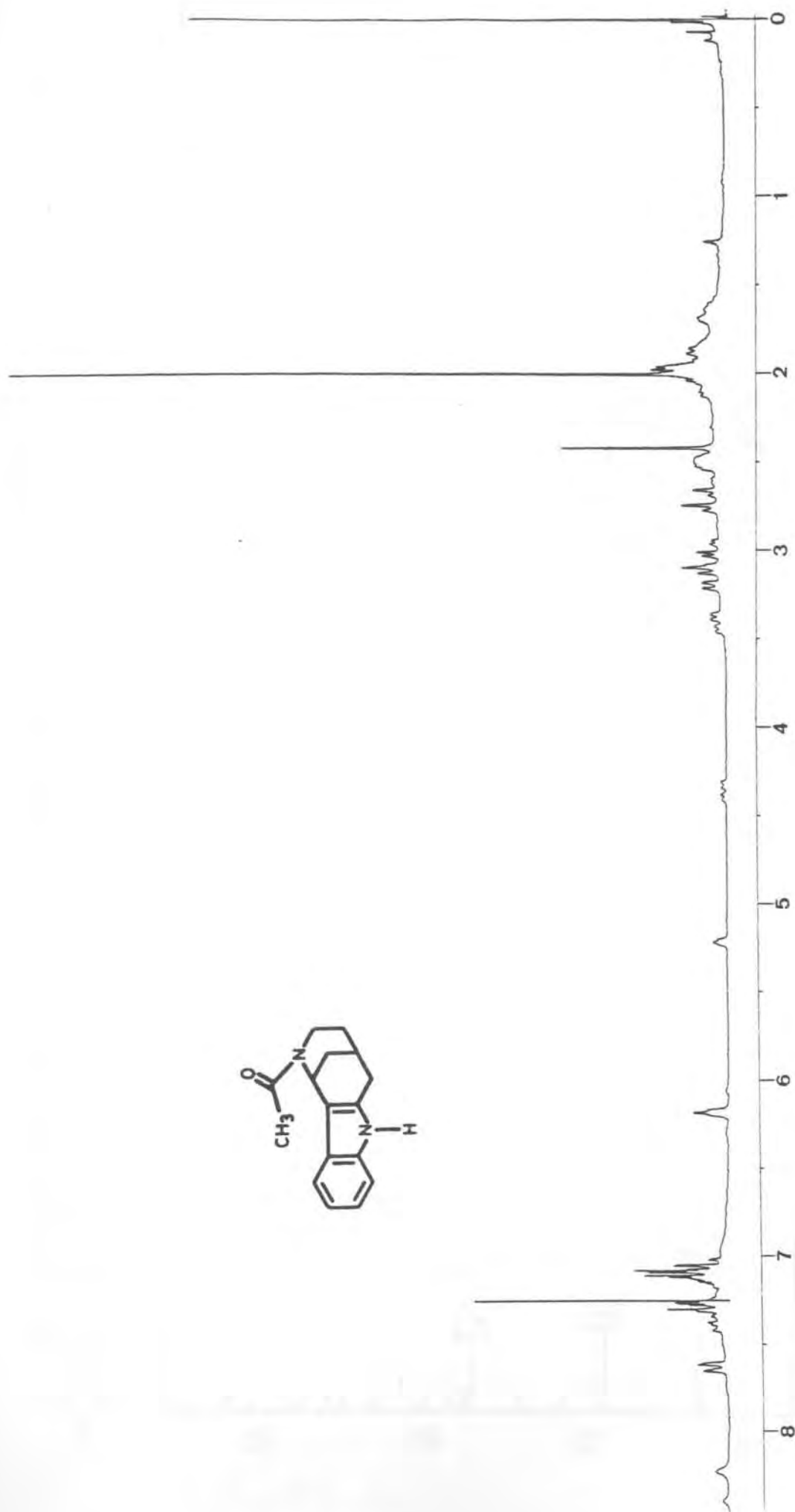


^{13}C -RMN: Compuesto 27.

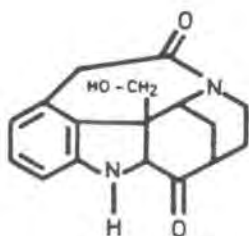


2-Acetyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol (28).

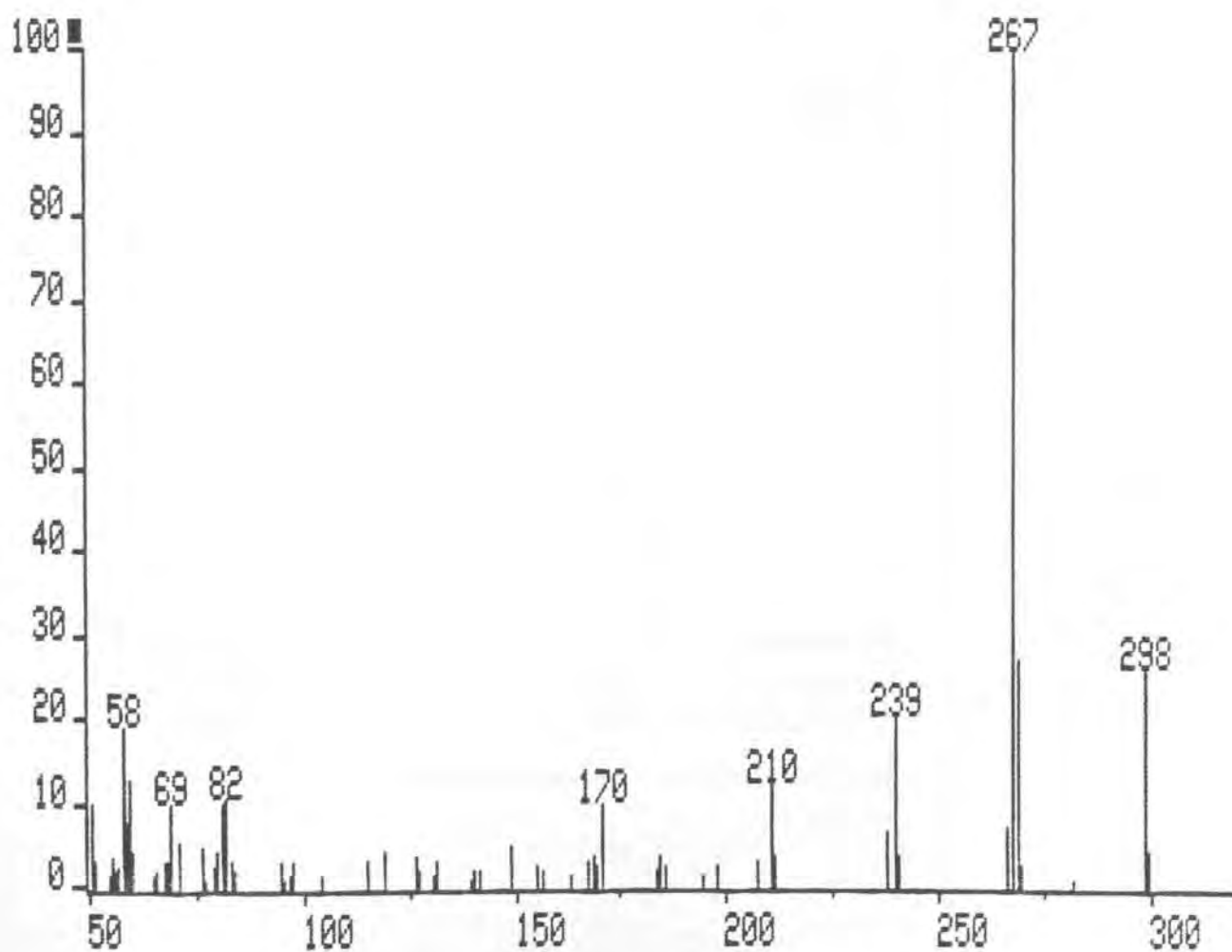
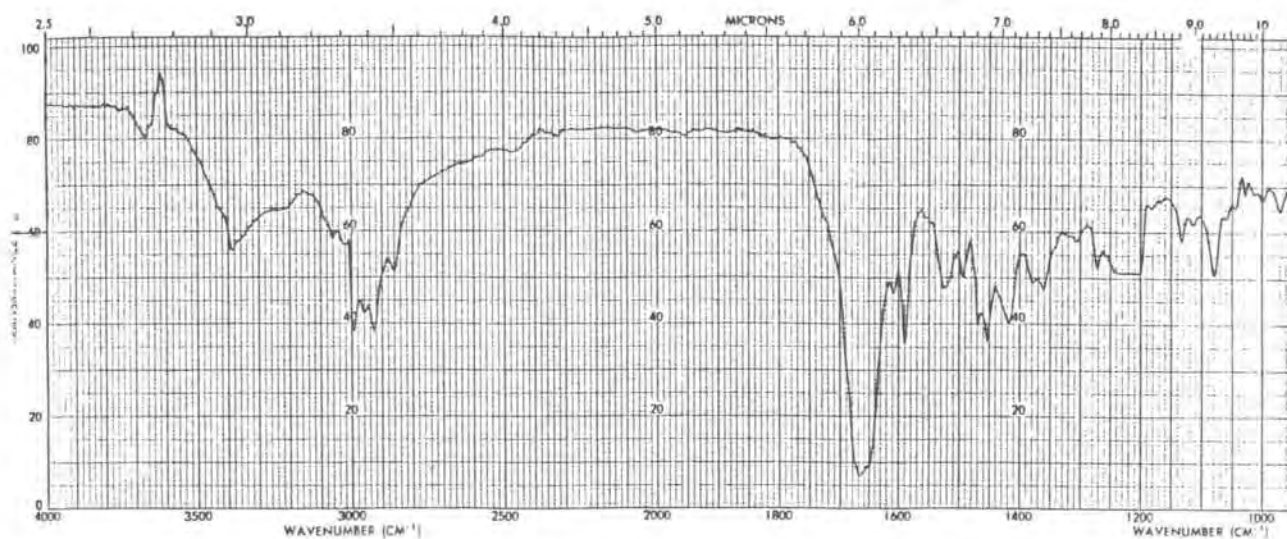


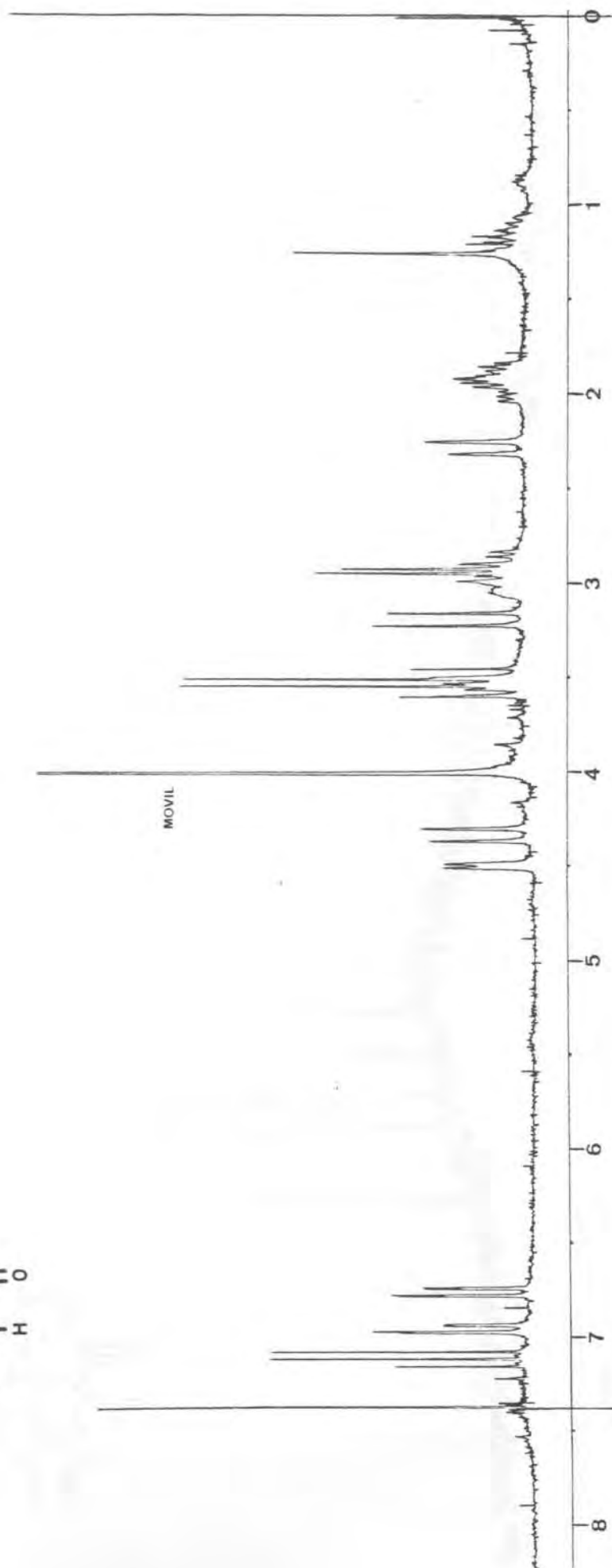
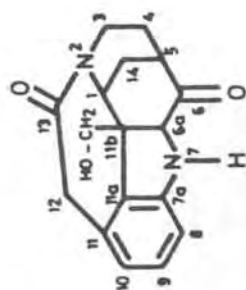


^1H -RMN (200 MHz): Compuesto 28.

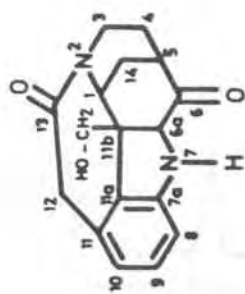
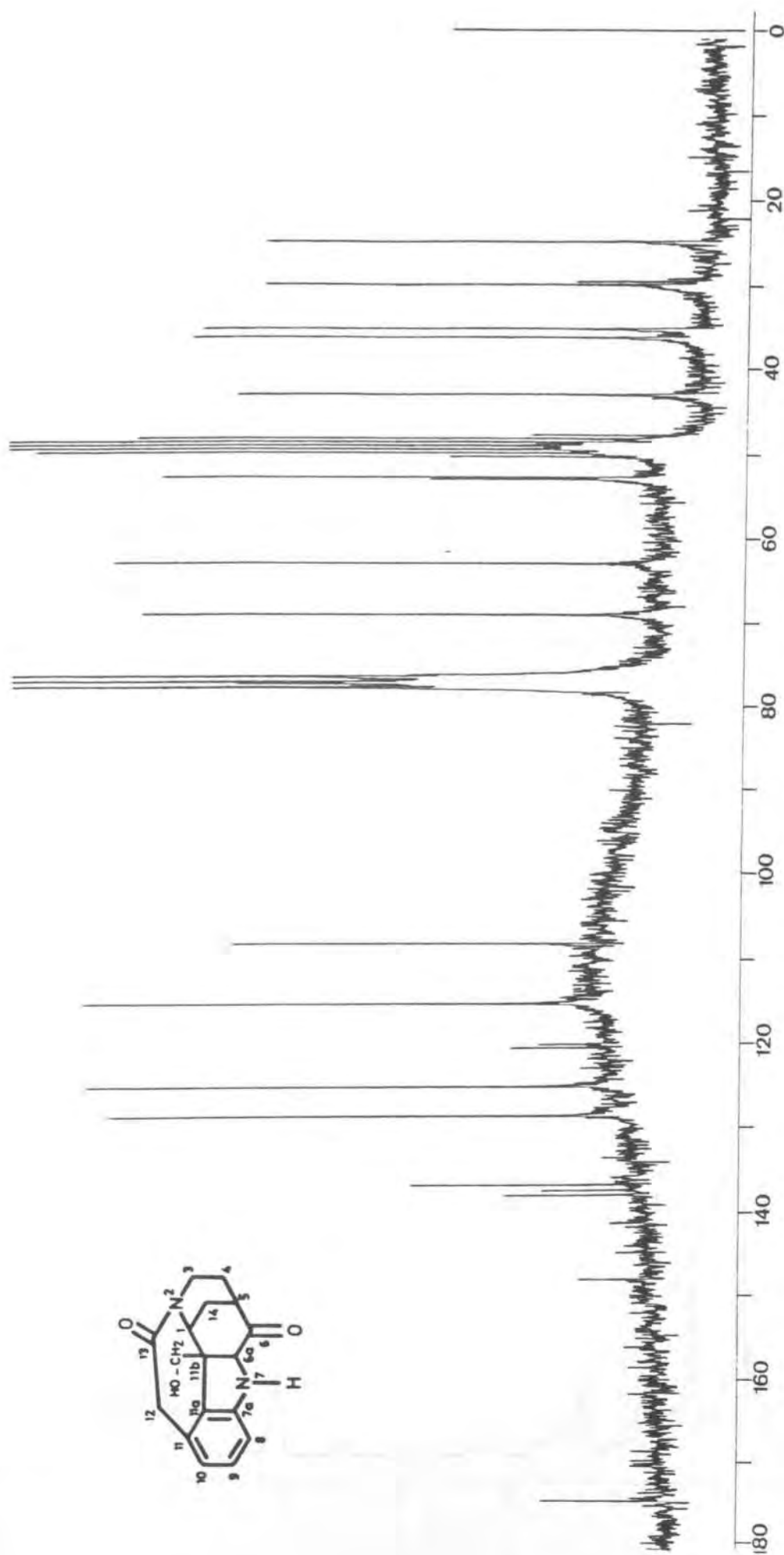


11b-Hidroximetil-6,13-dioxo-1,2,3,4,5,6,6a,
11b-octahidro-2,11-etano-1,5-metanoazocino
[4,3-b]indol (29).

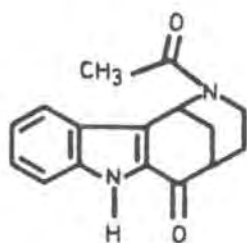




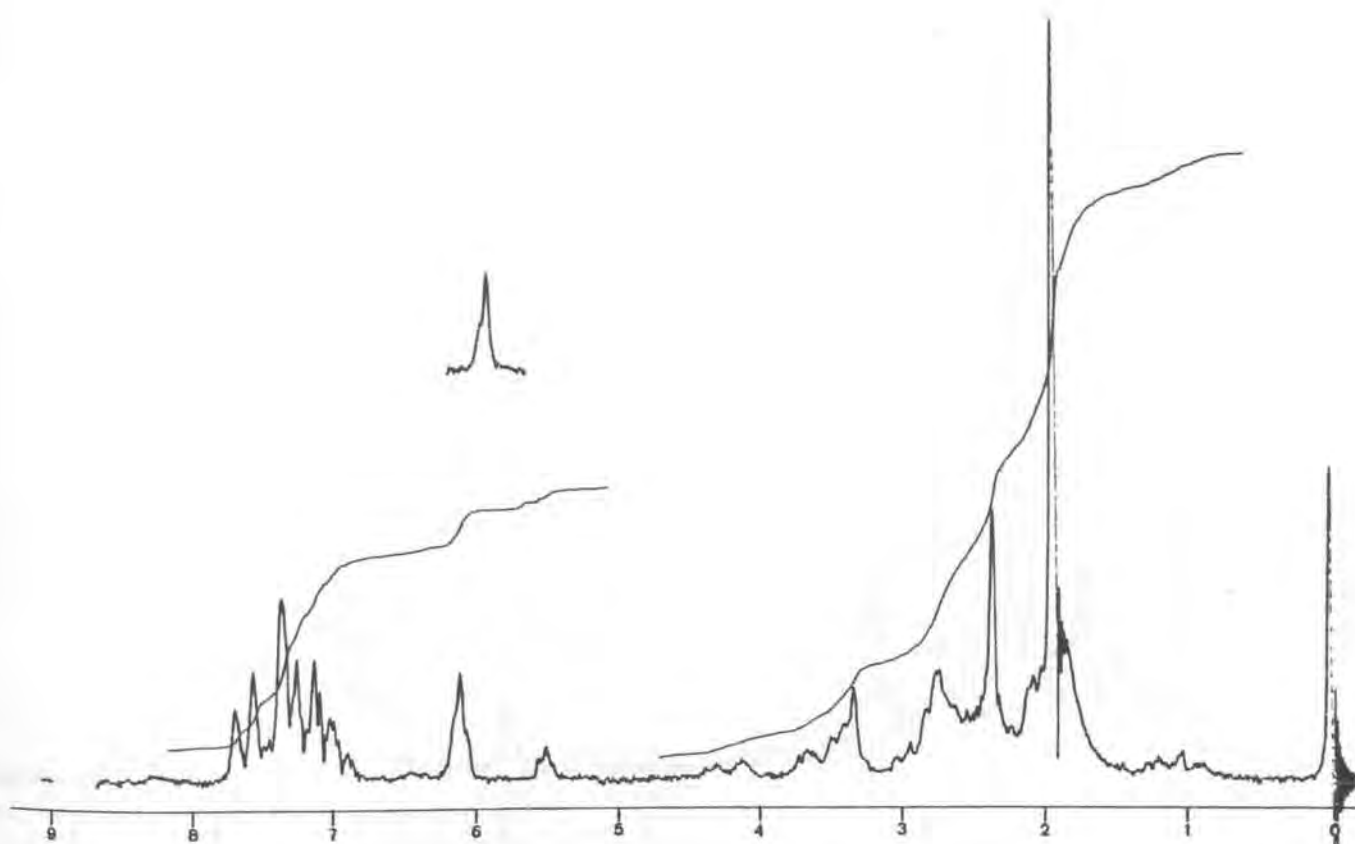
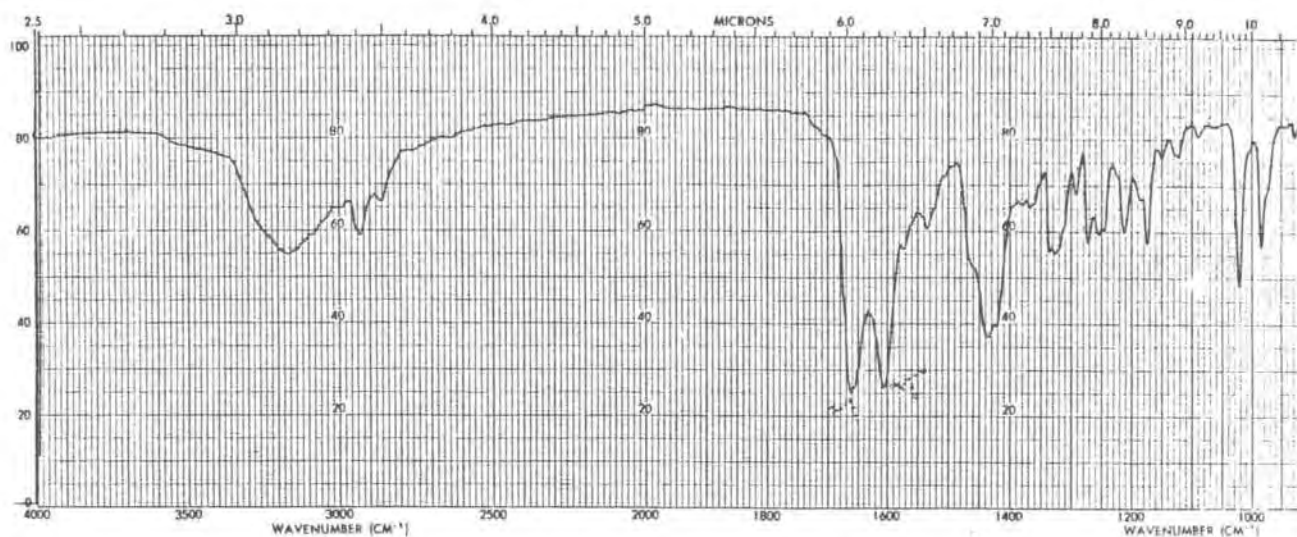
^1H -RMN (200 MHz): Compuesto 29.

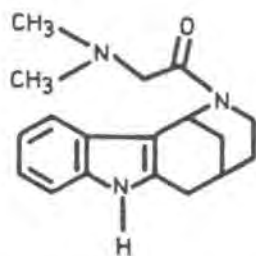


¹³C-RMN: Compuesto 29.

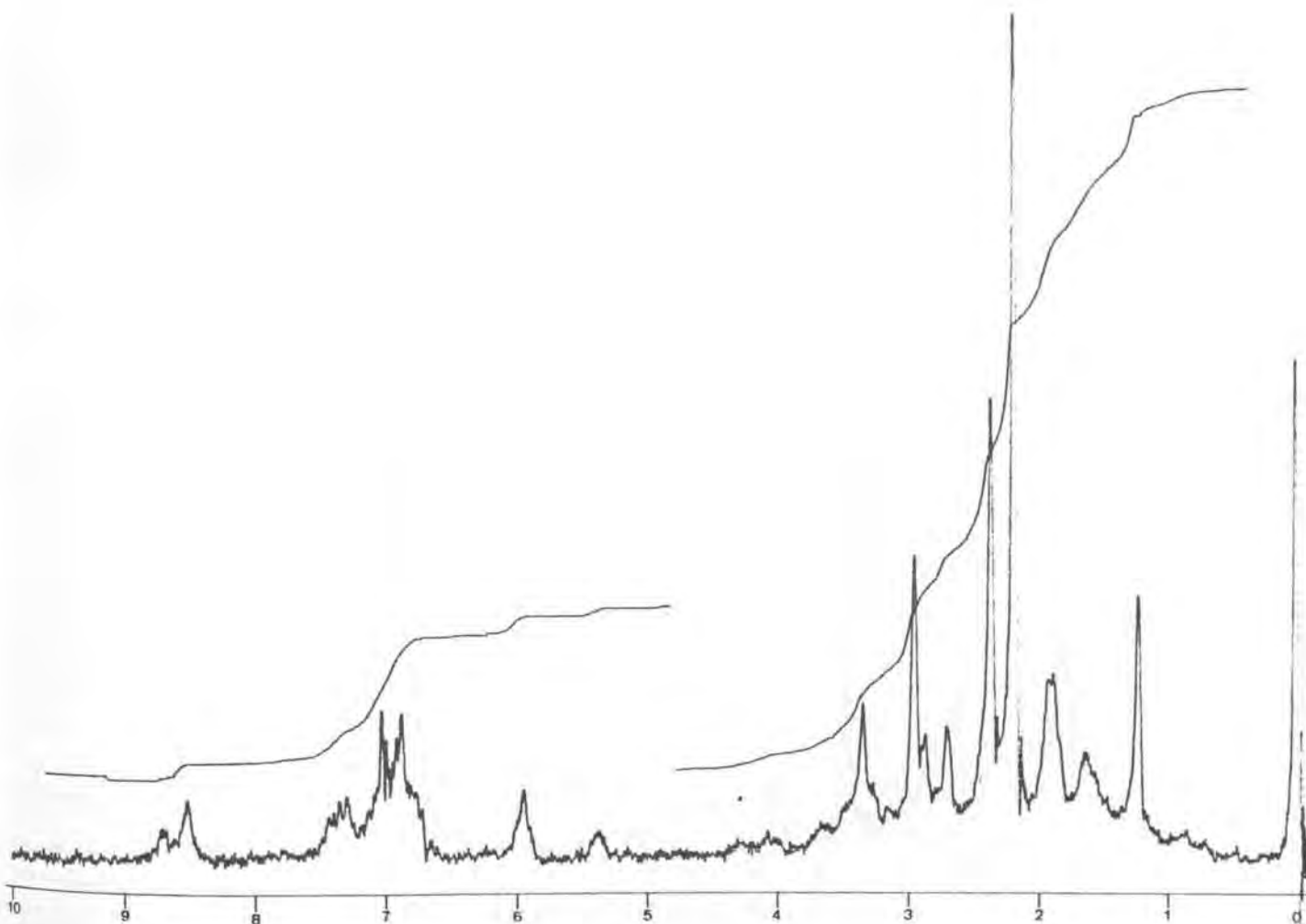
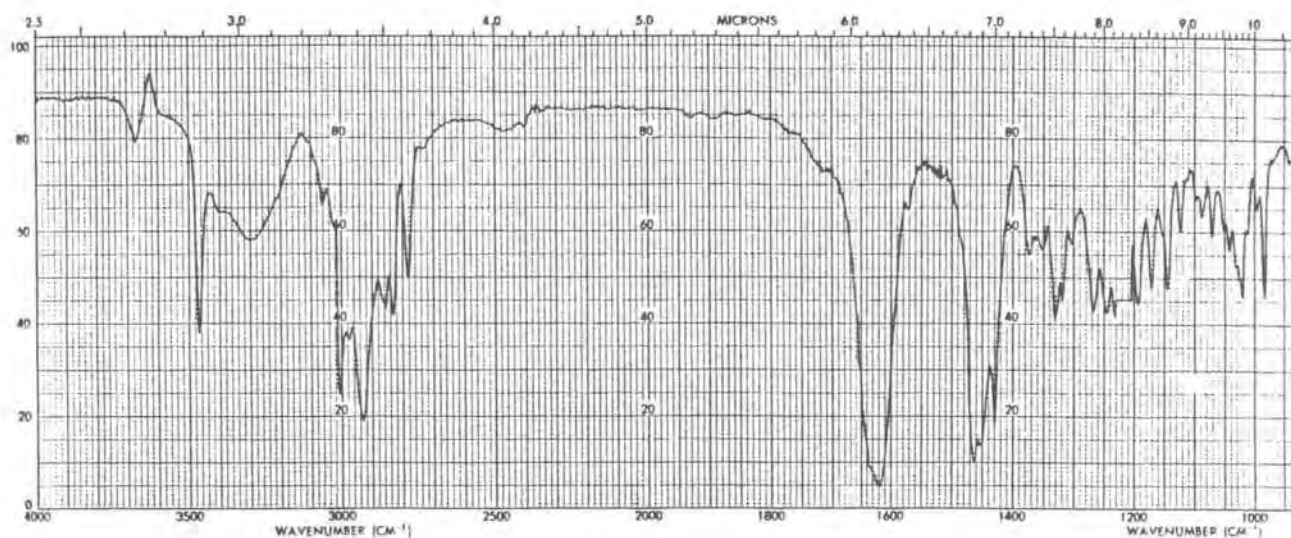


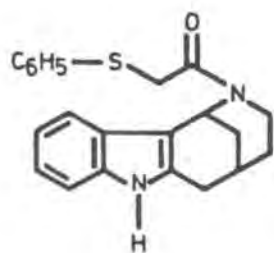
2-Acetyl-6-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol (30).



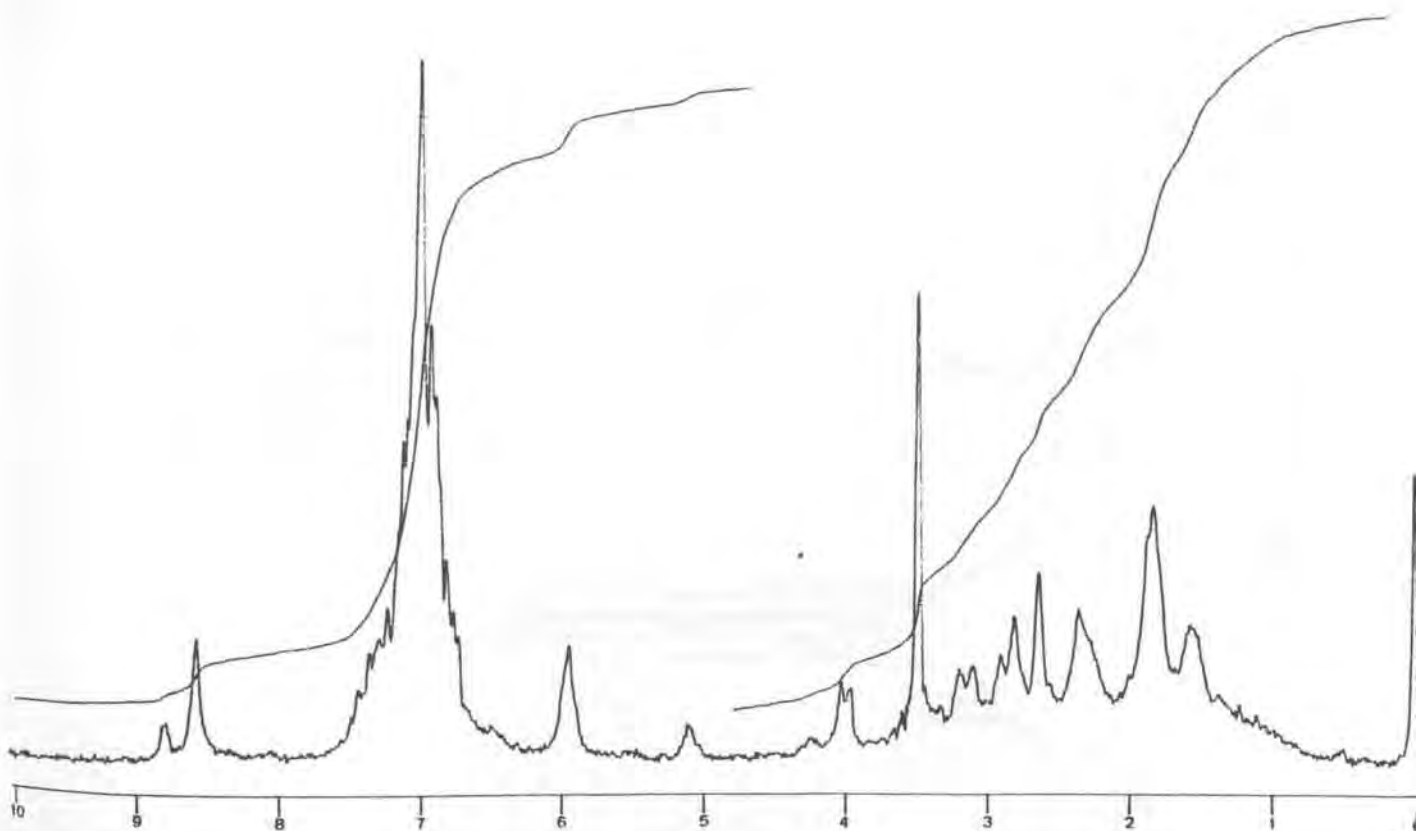
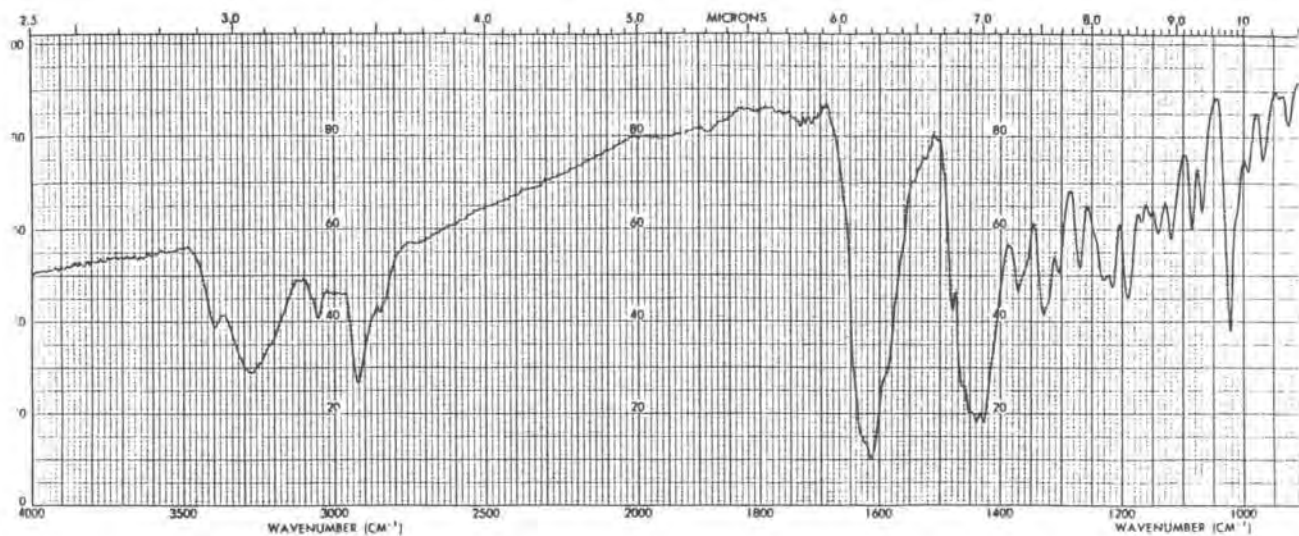


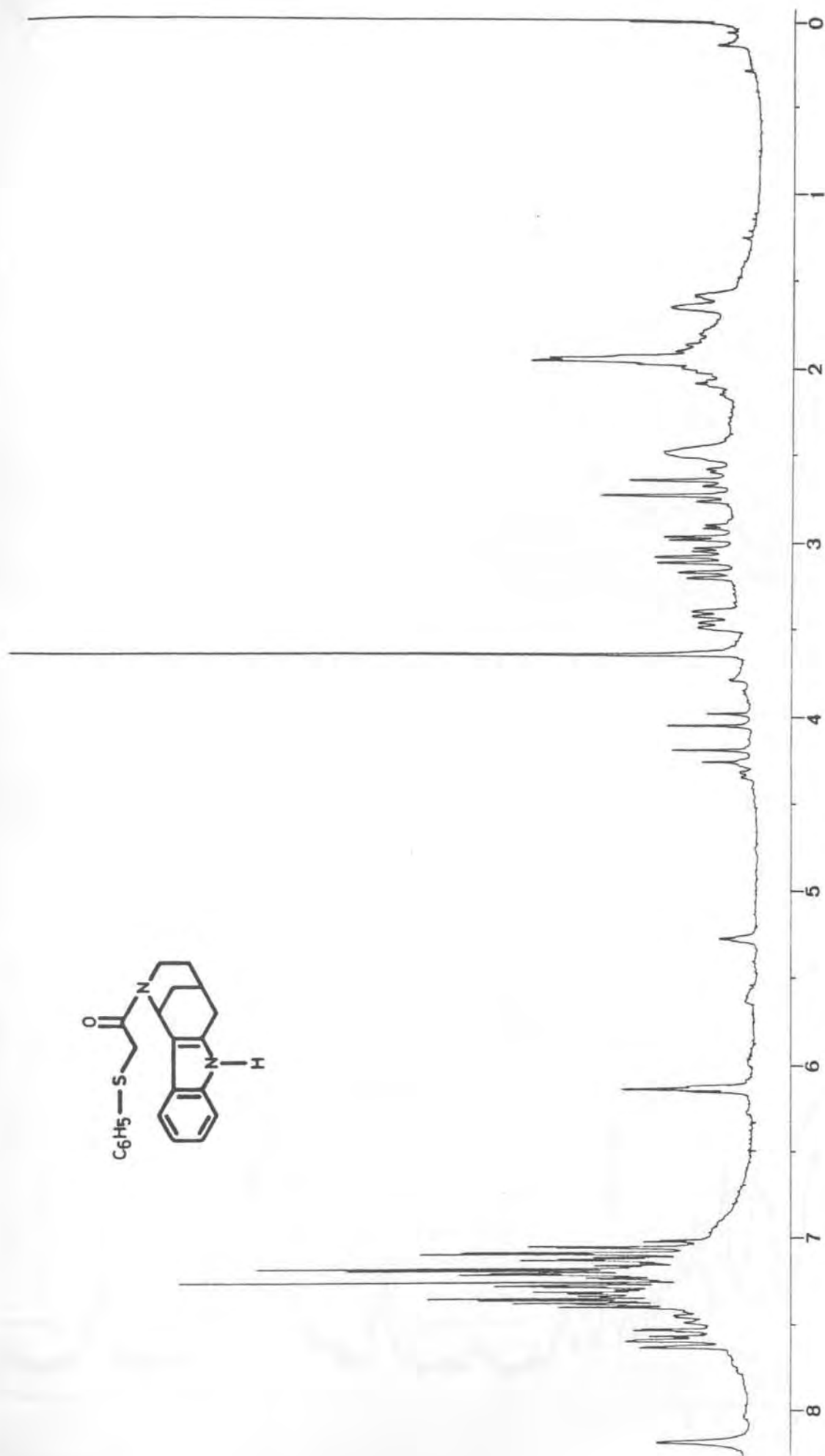
2-[(Dimetilamino)acetil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol (31).

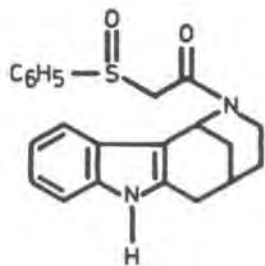




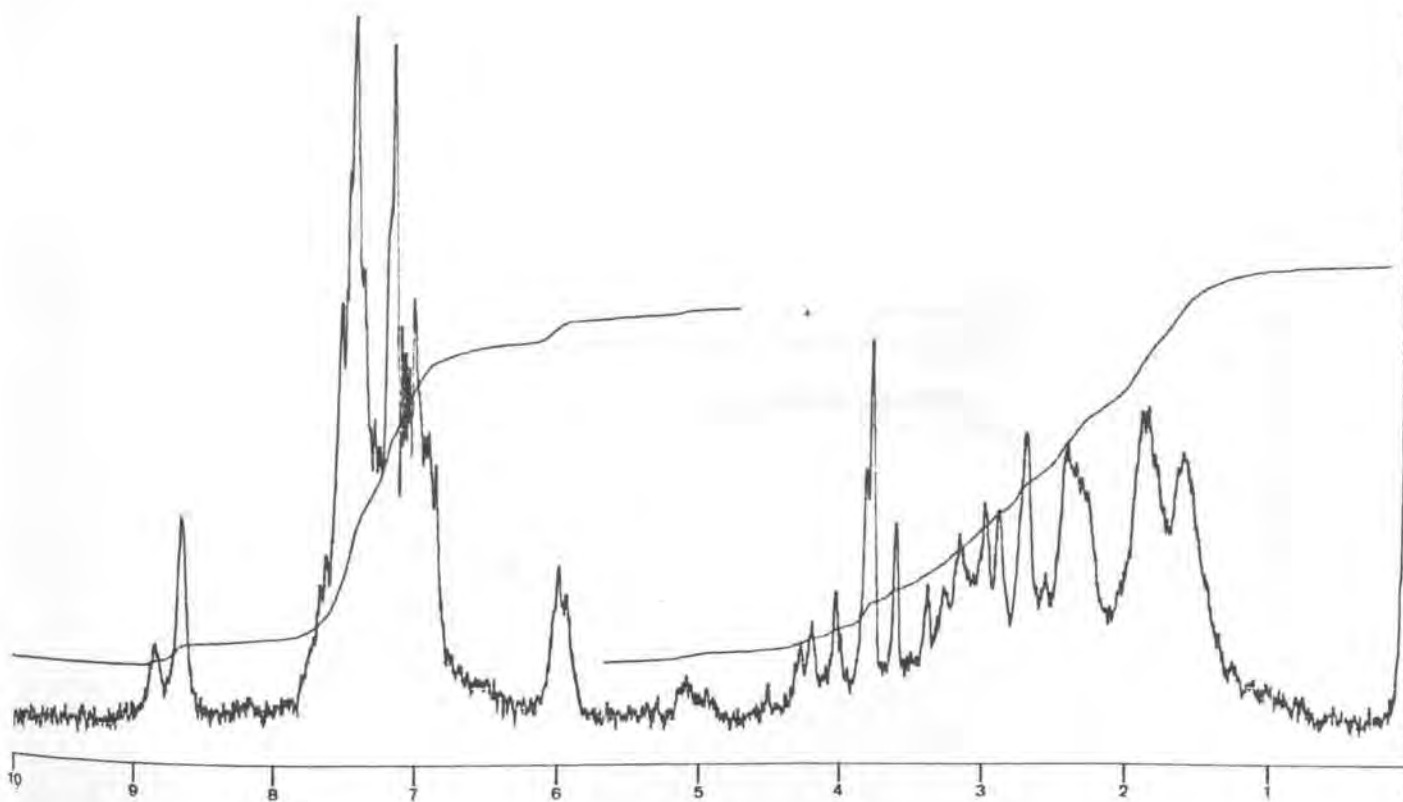
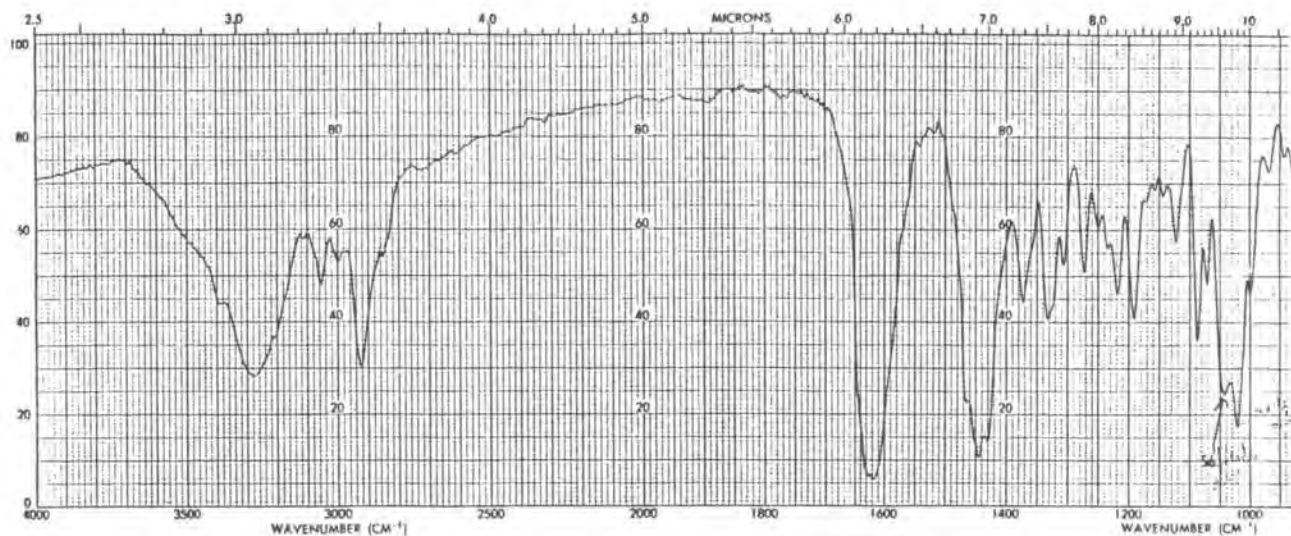
2-[(Feniltio)acetil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol (32).

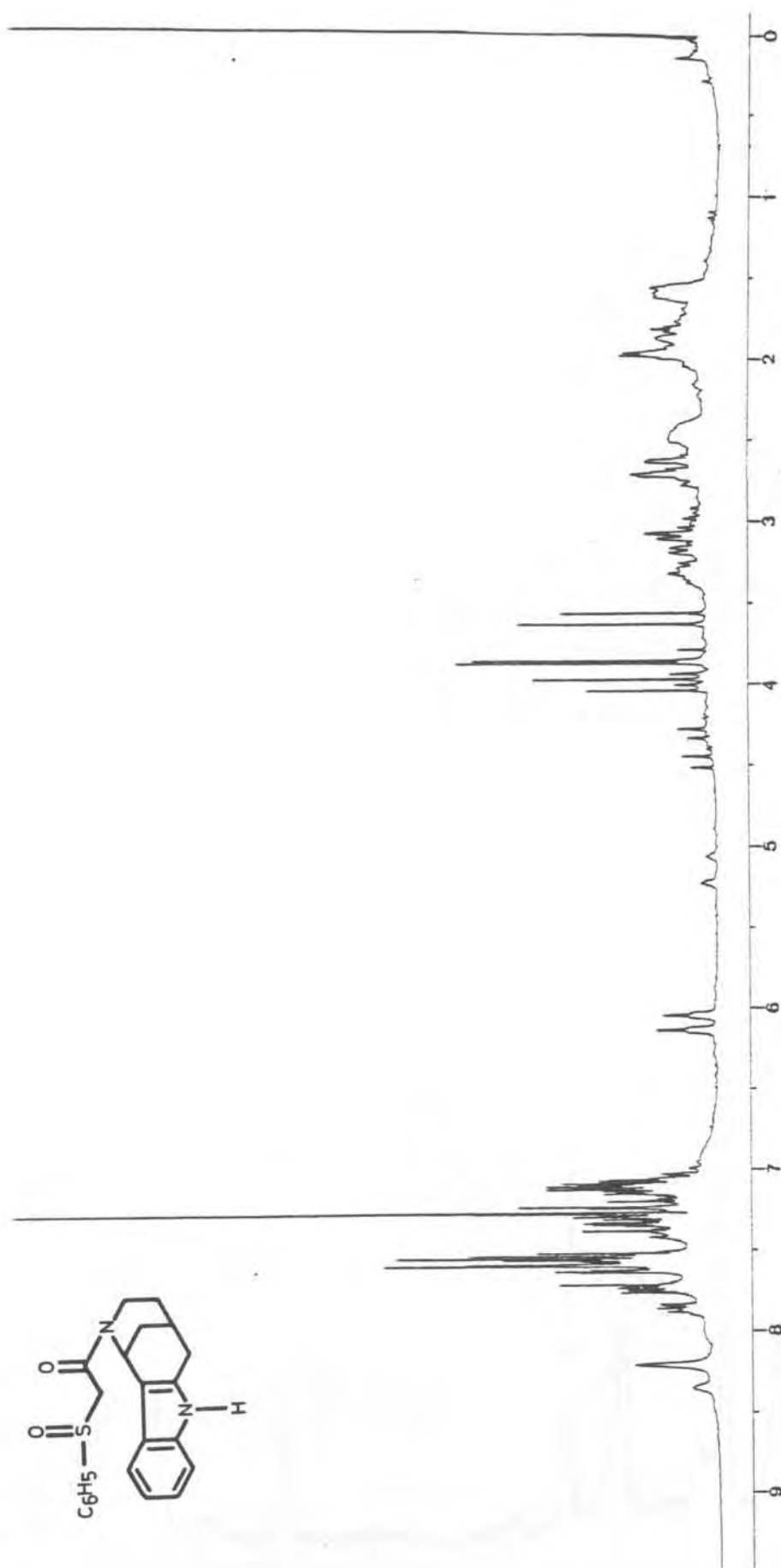


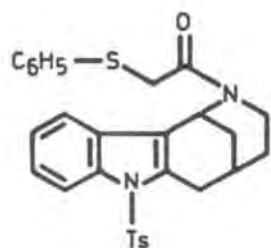
 ^1H -RMN (200 MHz): Compuesto 32.



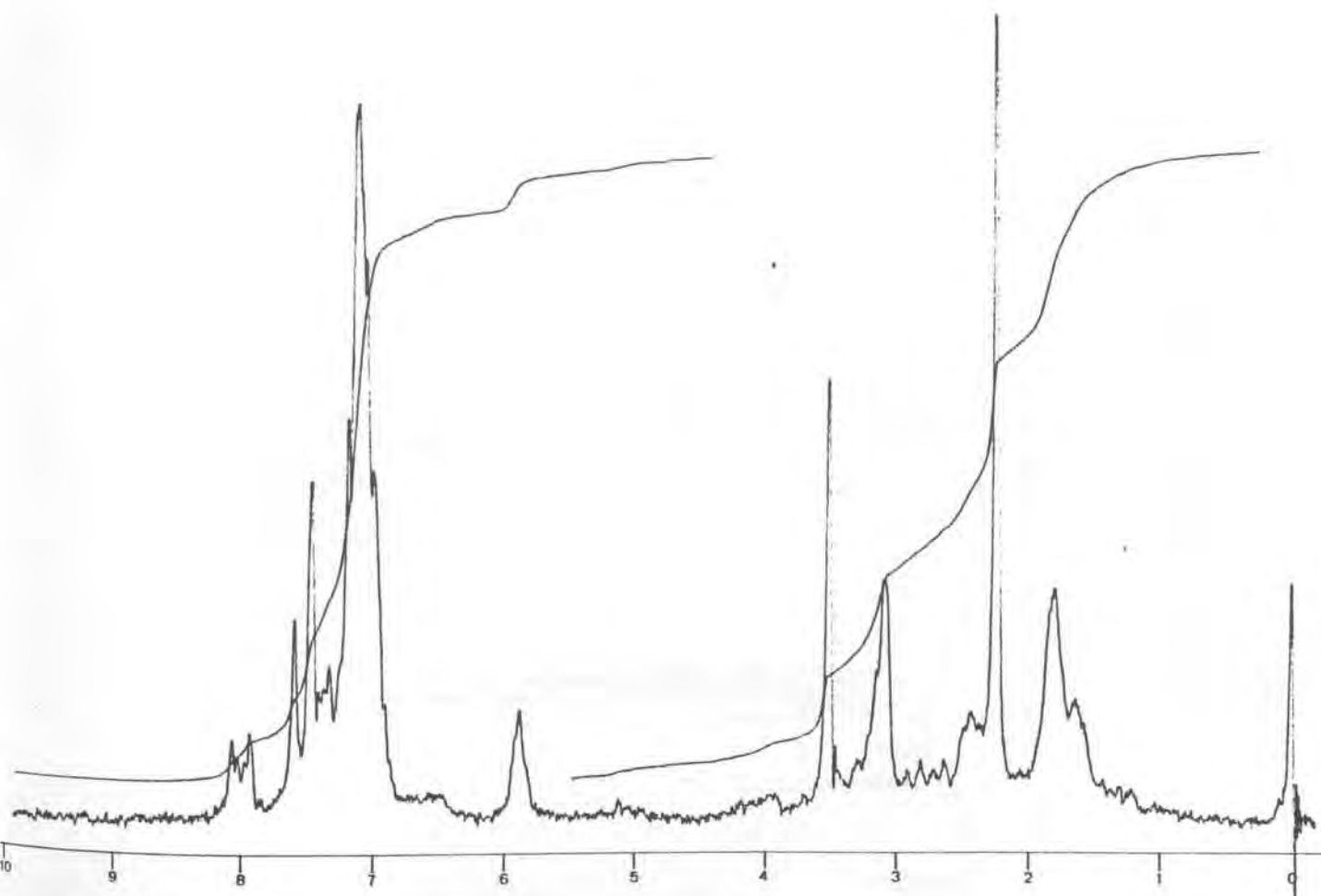
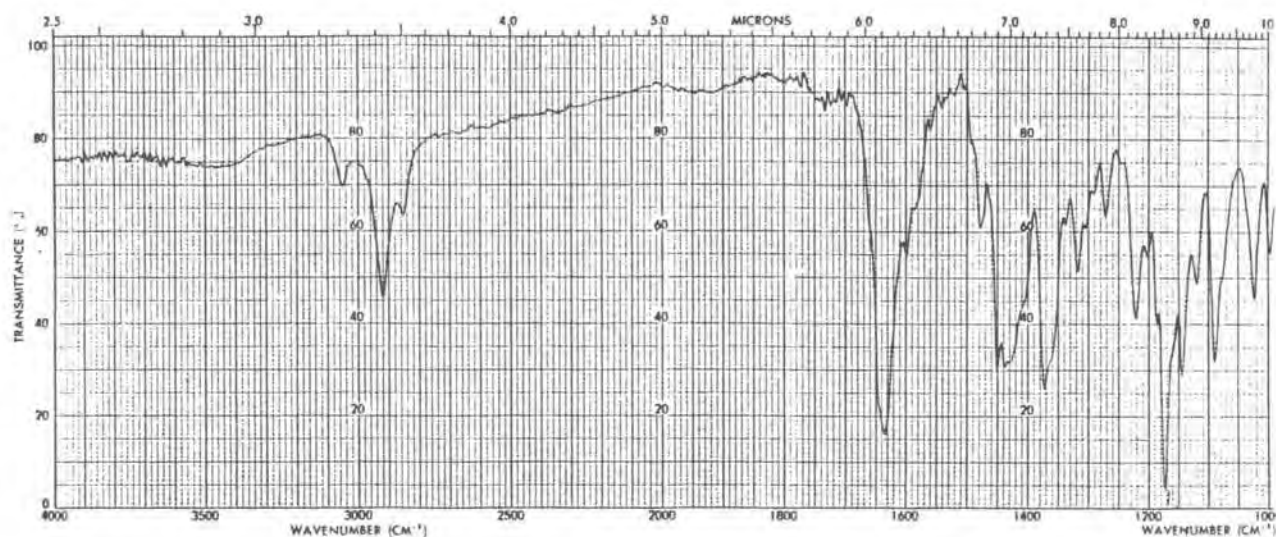
2-[(Fenilsulfinil)acetil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol (33).

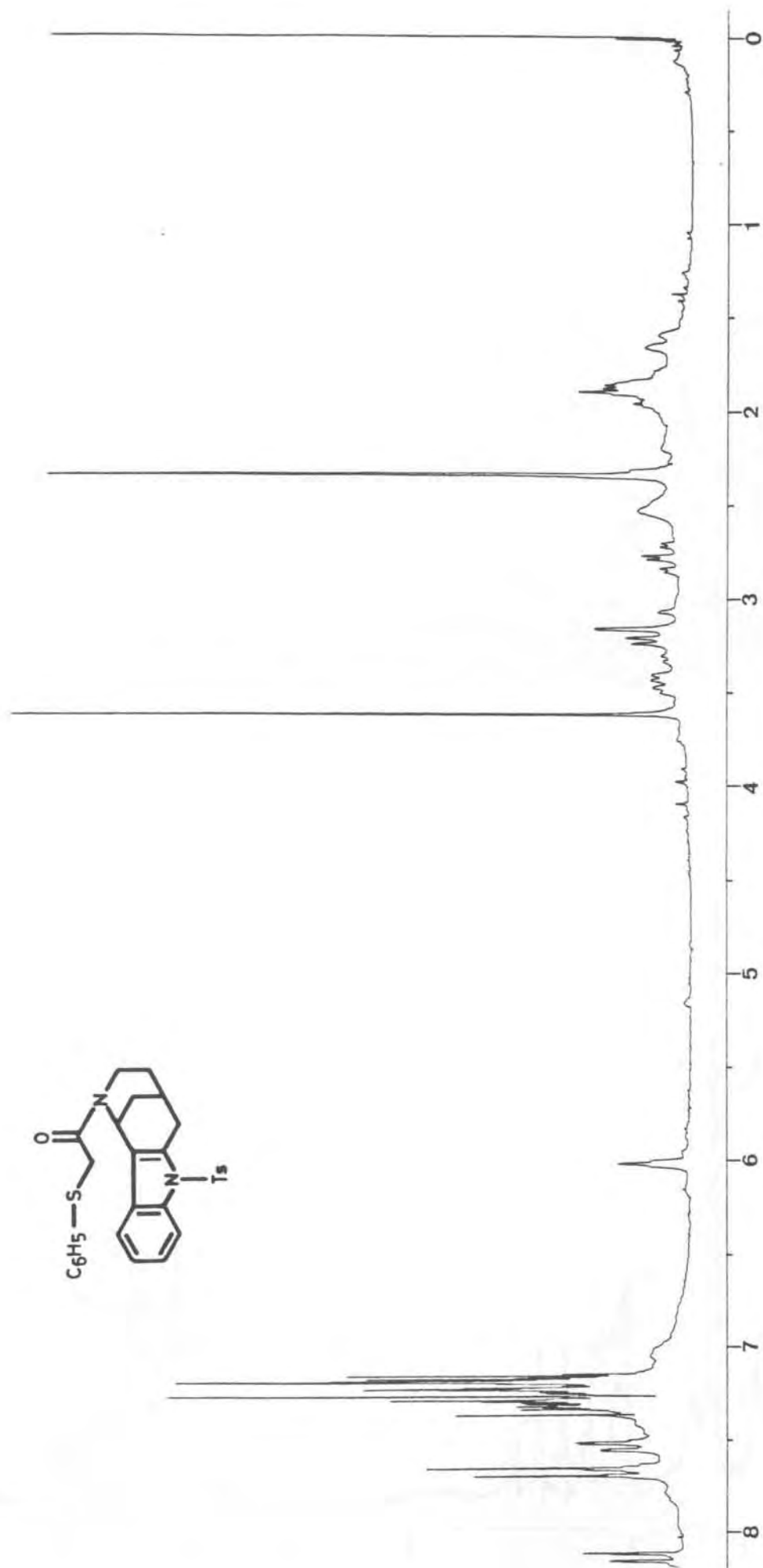


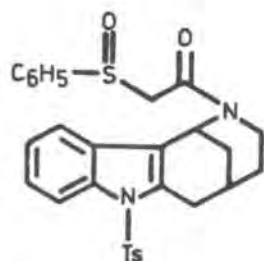




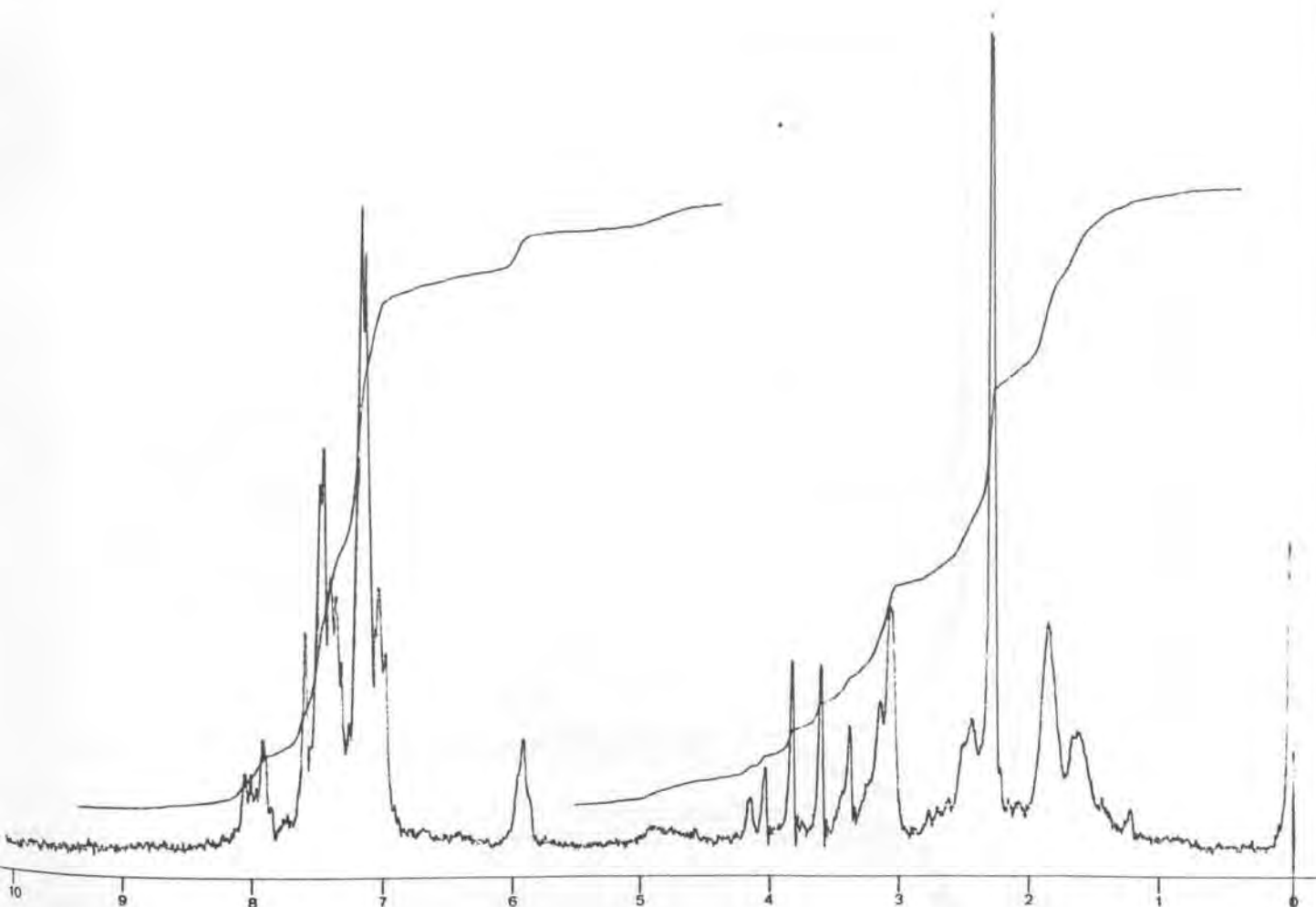
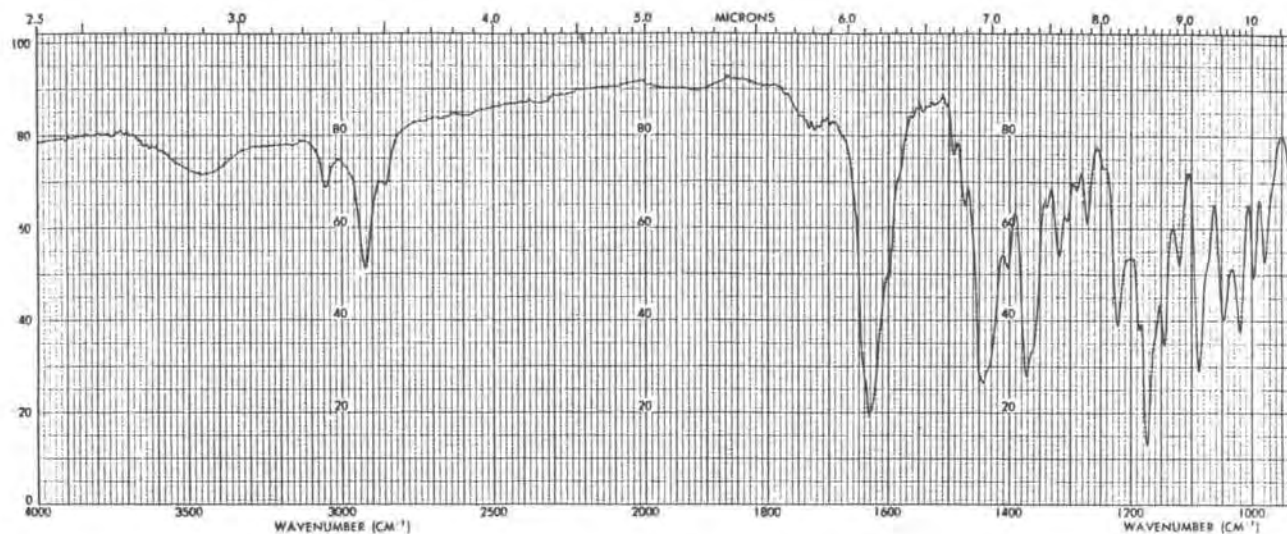
2-[(Feniltio)acetyl]-7-tosil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol (34).

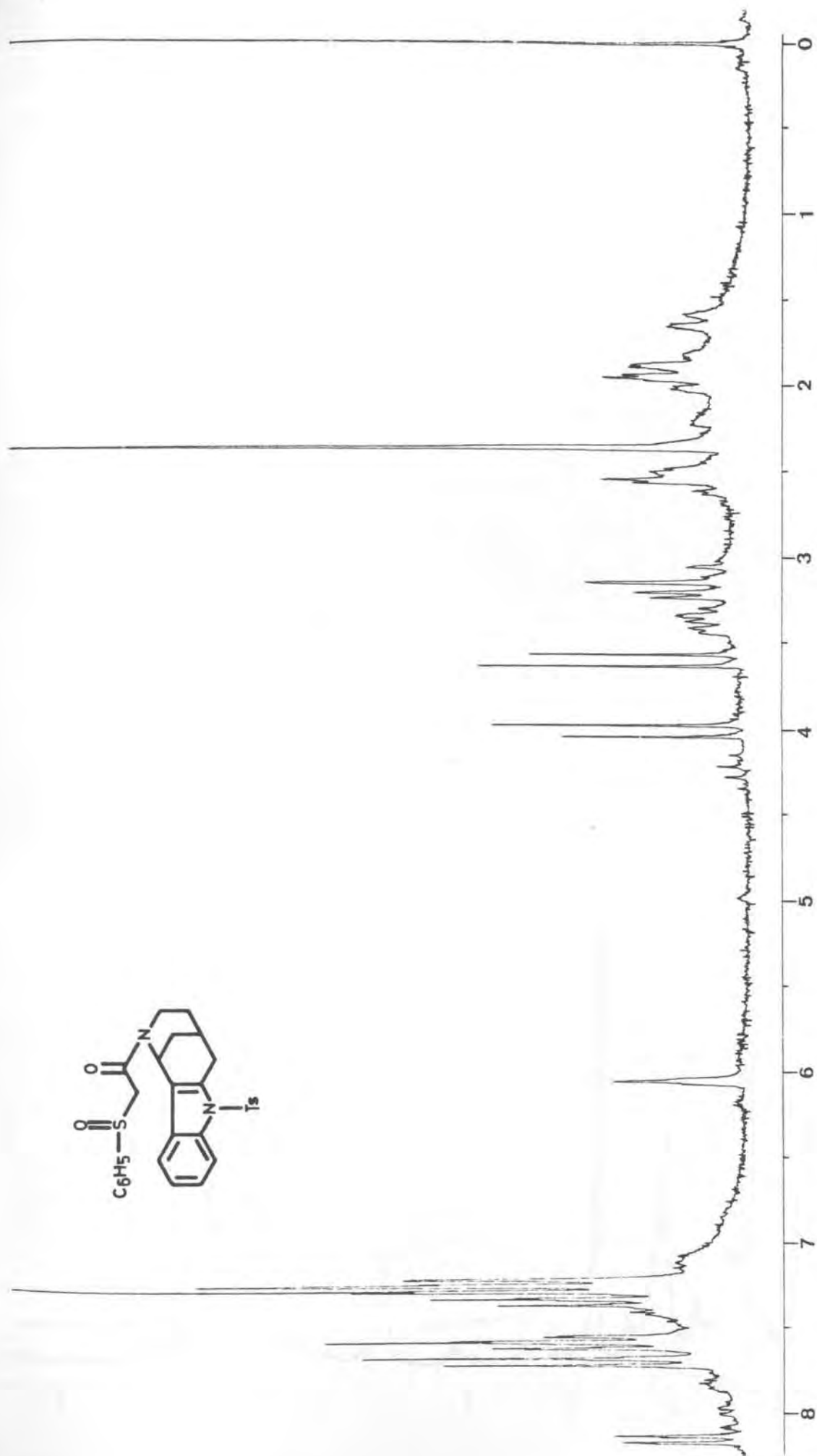
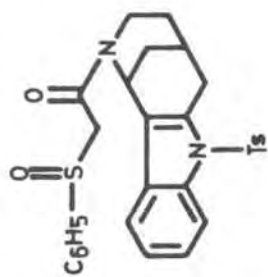




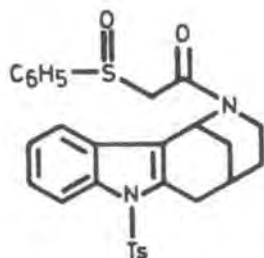


2-[(Fenilsulfinil)acetyl]-7-tosil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol (35a).

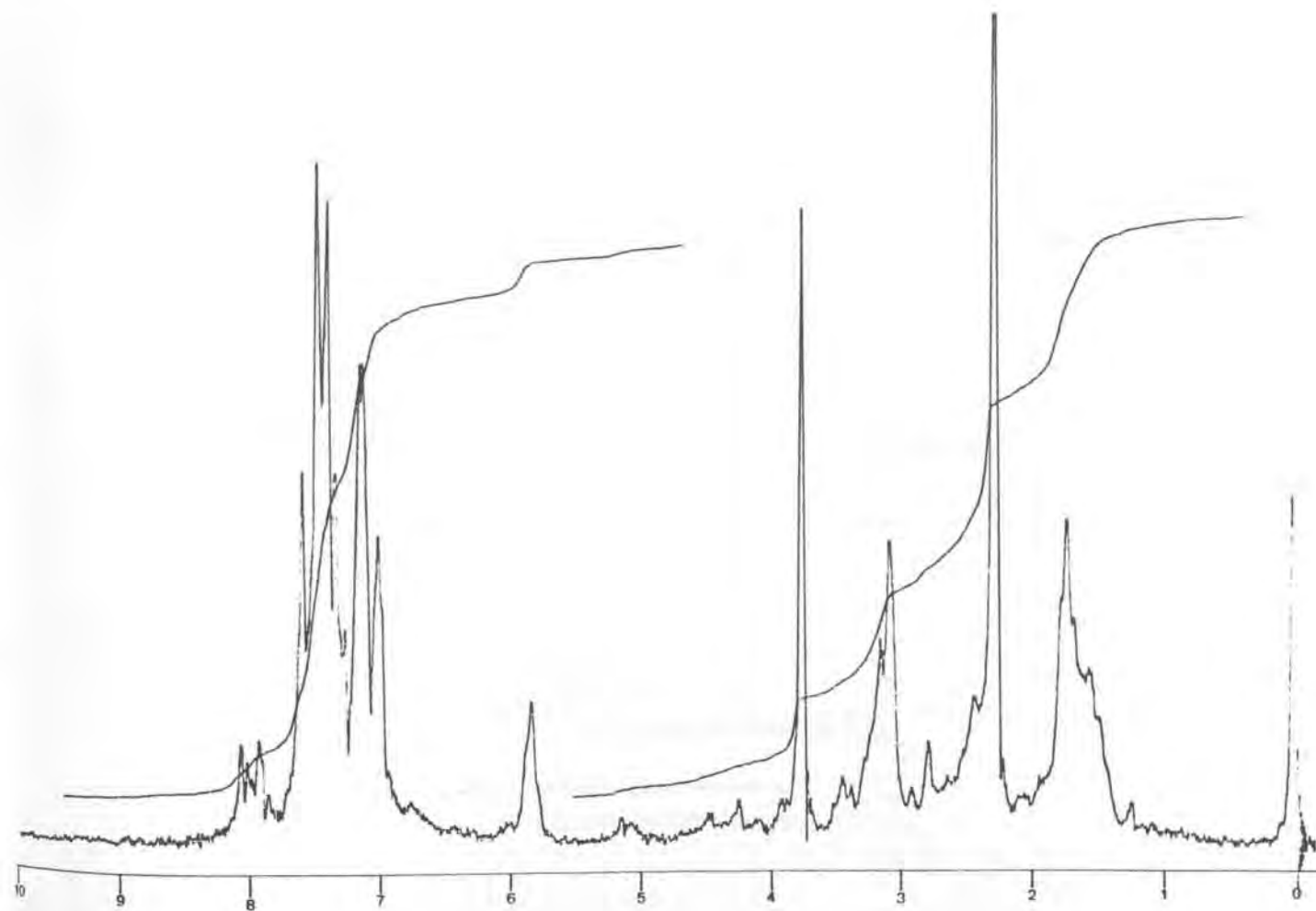
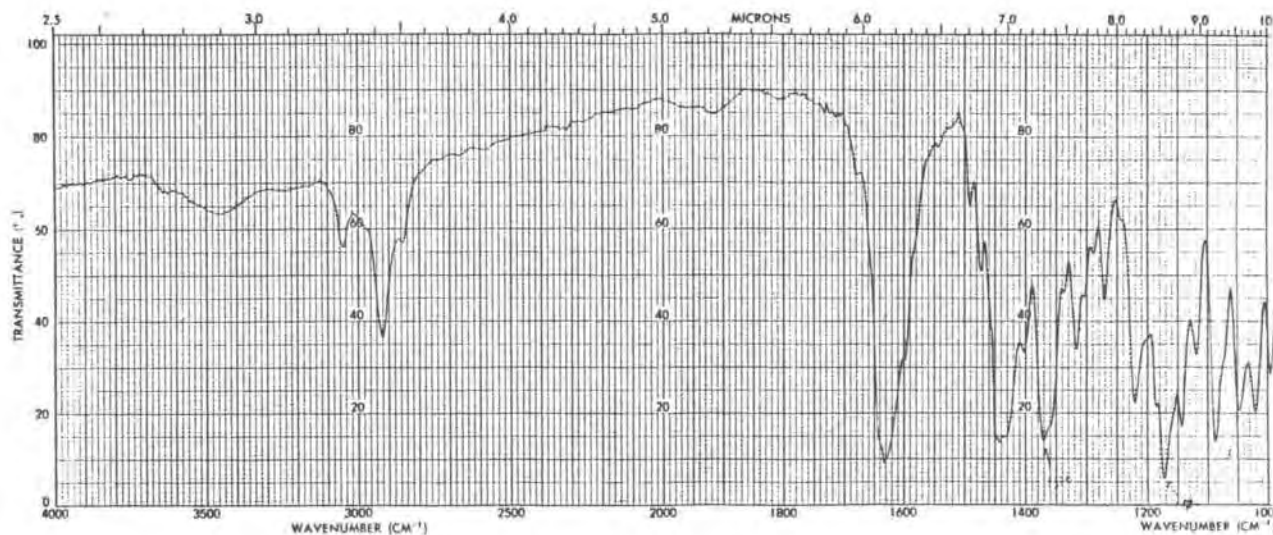


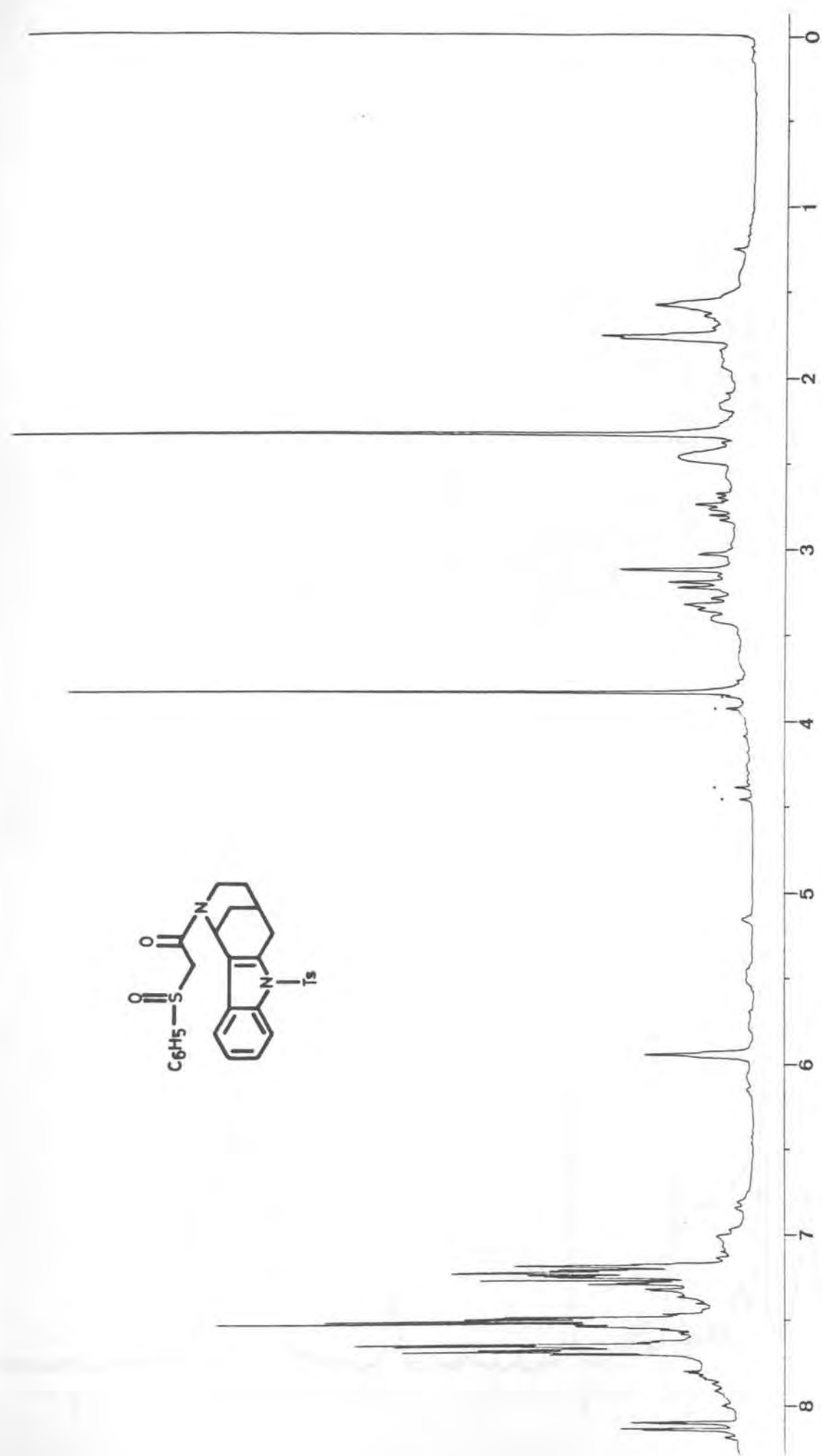


^1H -RMN (200 MHz): Compuesto 35a.

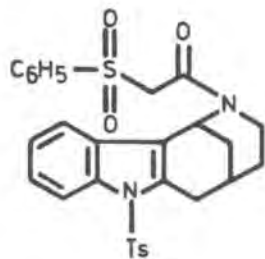


2-[(Fenilsulfinil)acetyl]-7-tosil-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol (35b).

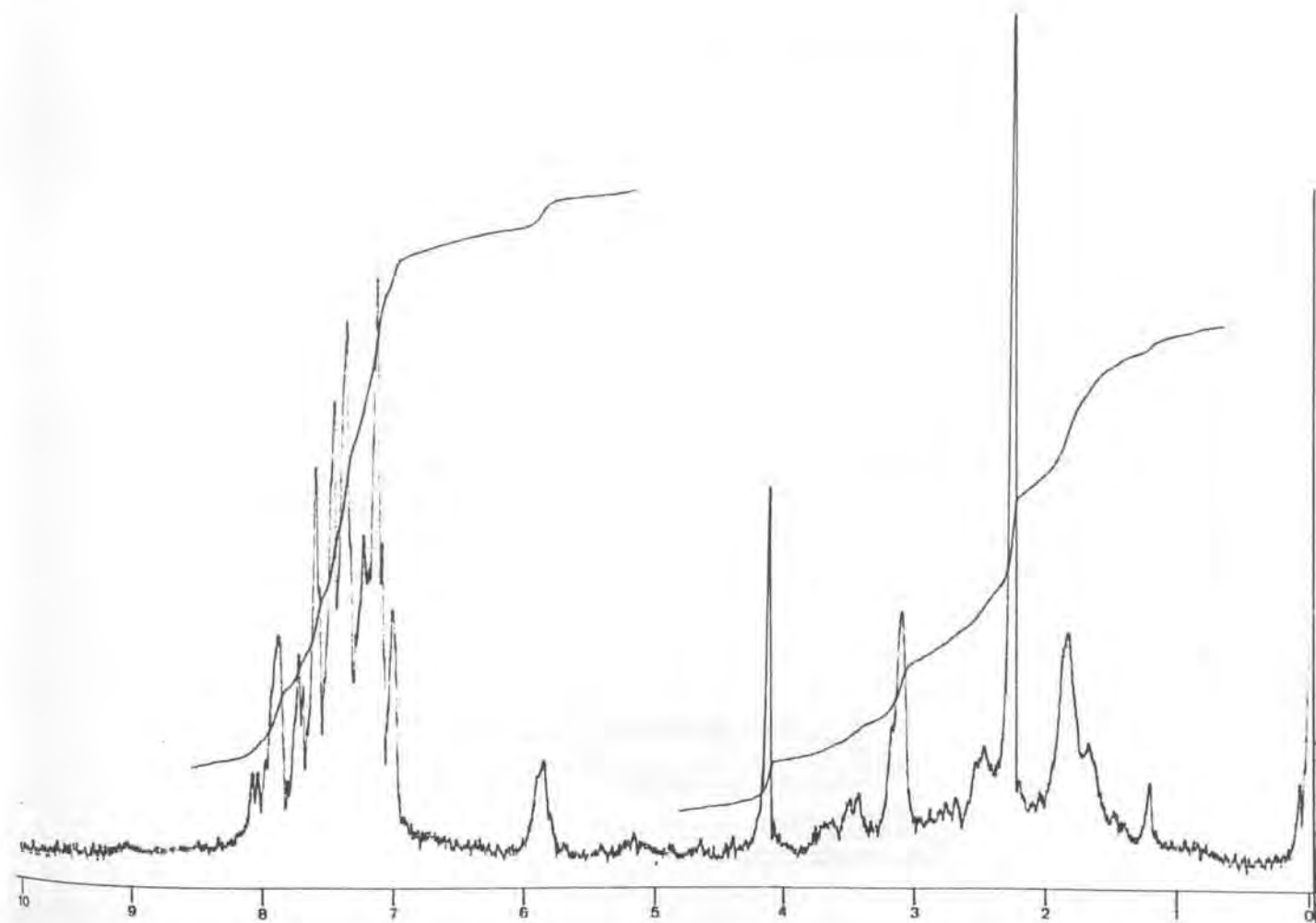
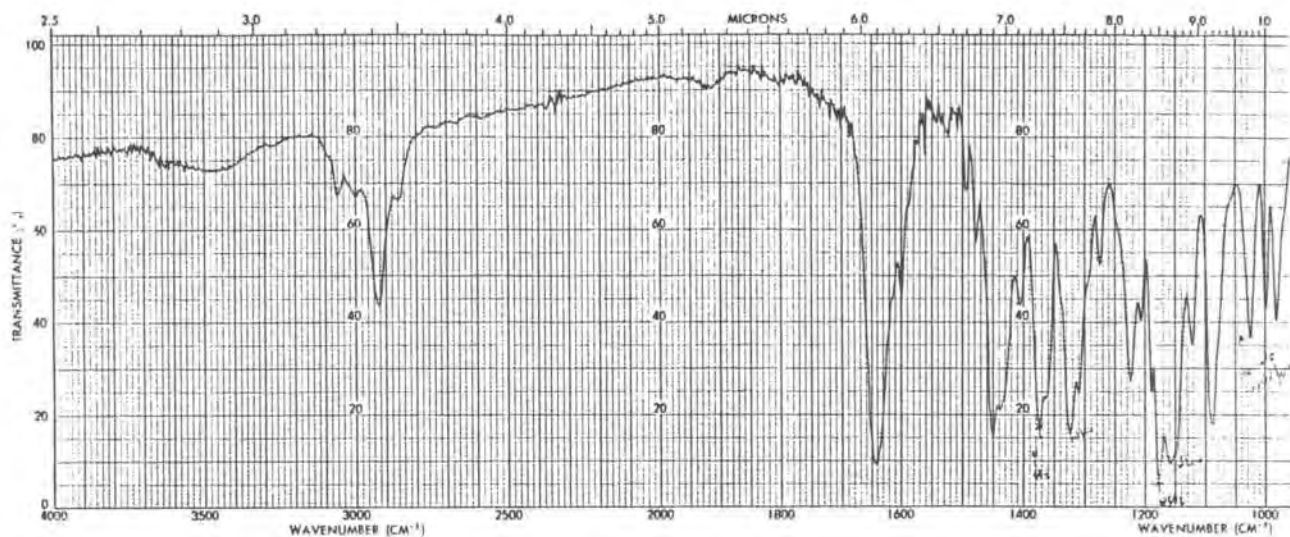


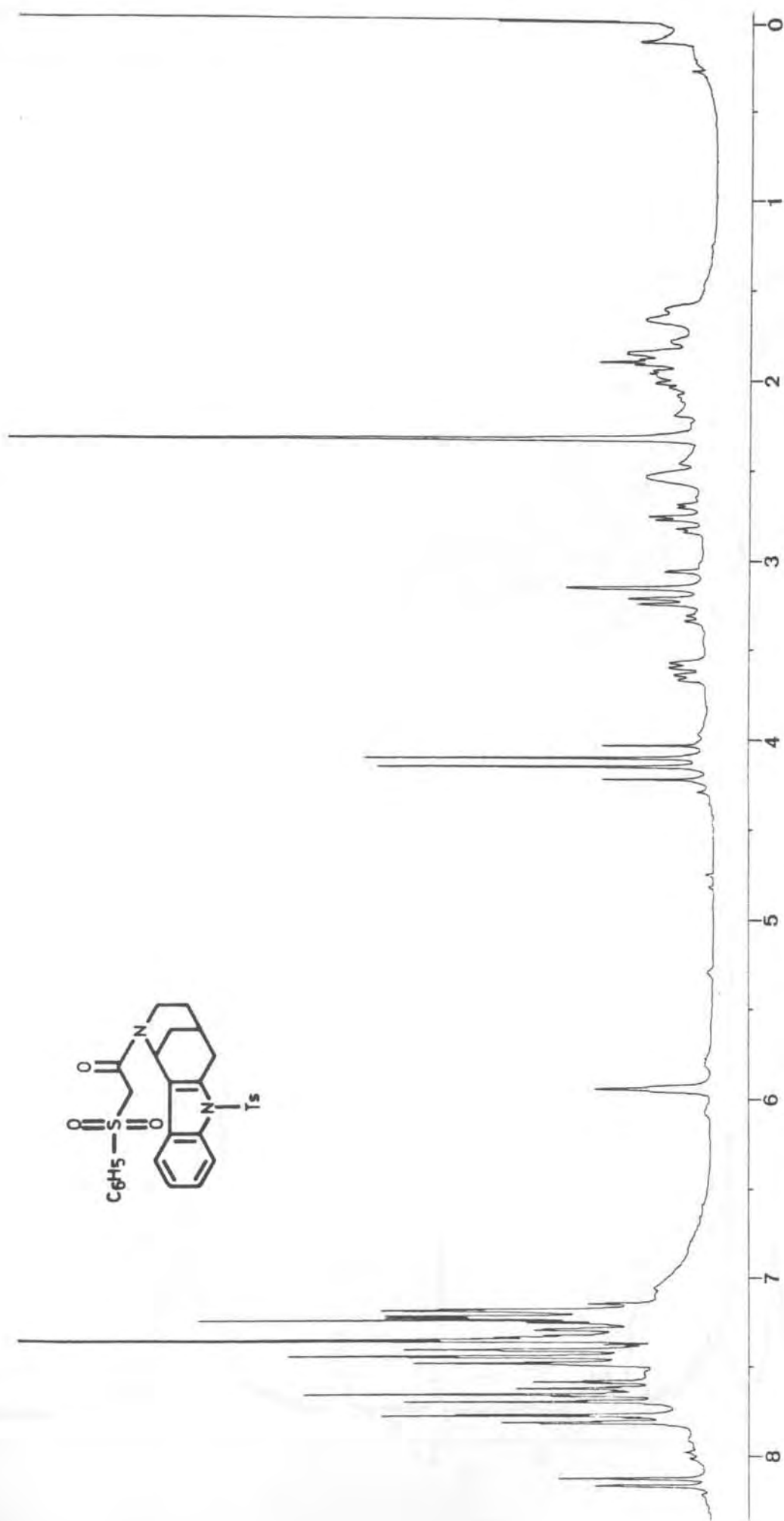


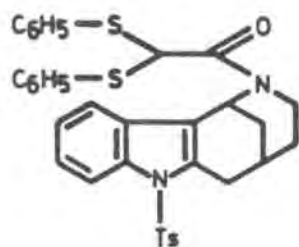
^1H -RMN (200 MHz): Compuesto 35b.



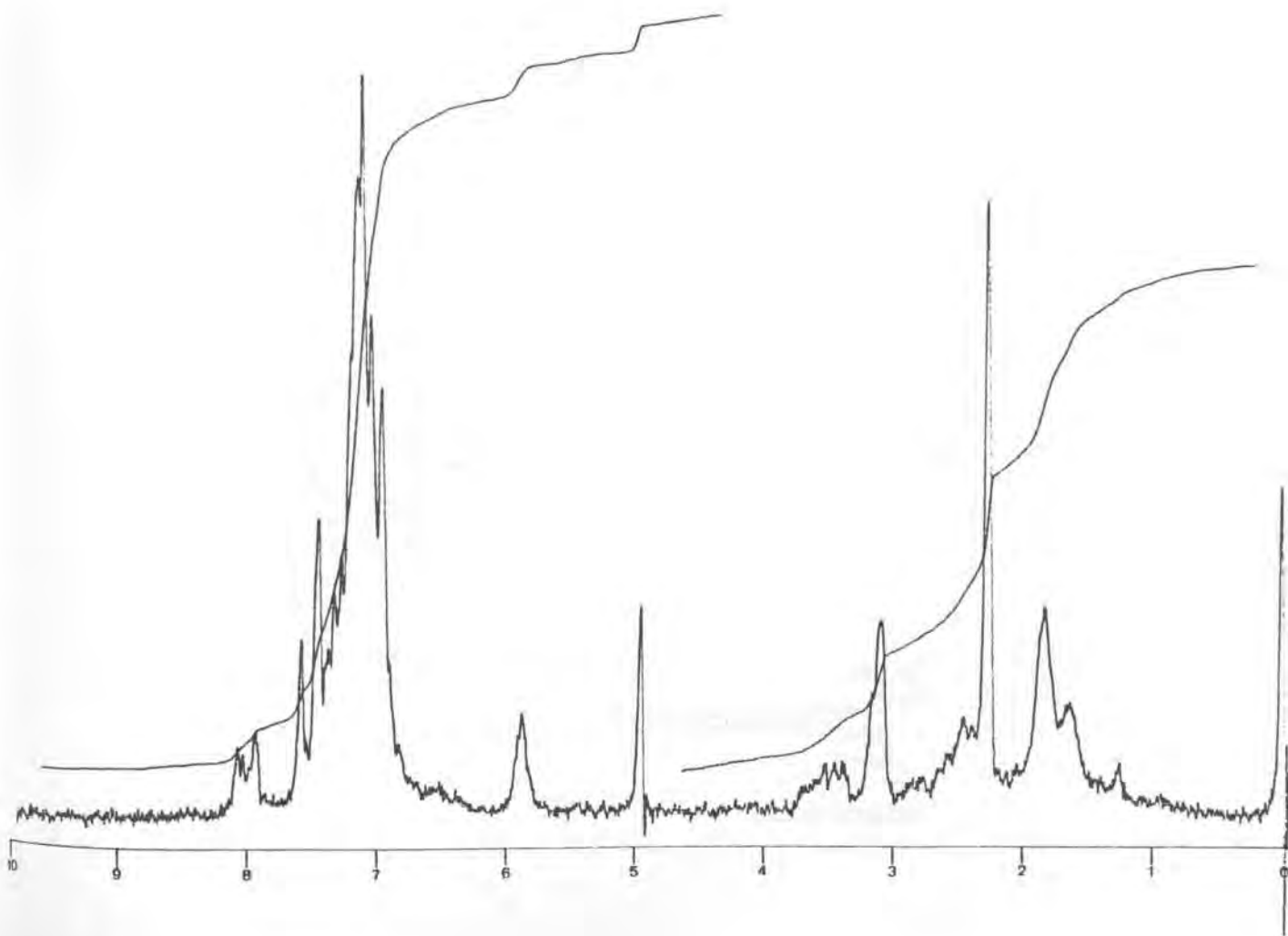
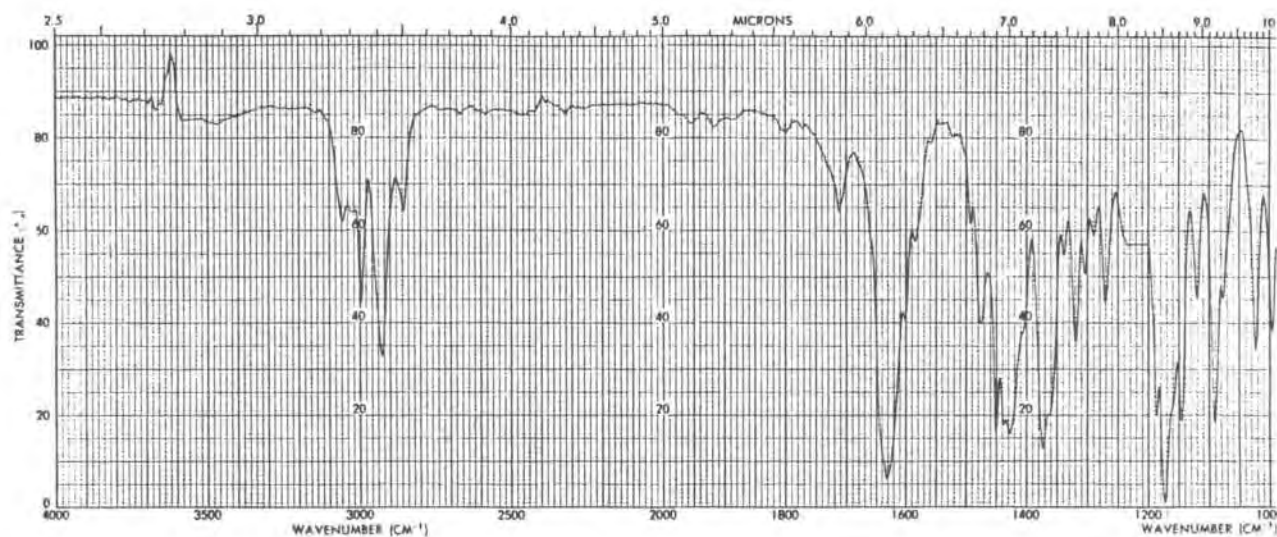
2-[(Fenilsulfonil)acetyl]-7-tosil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol (36).

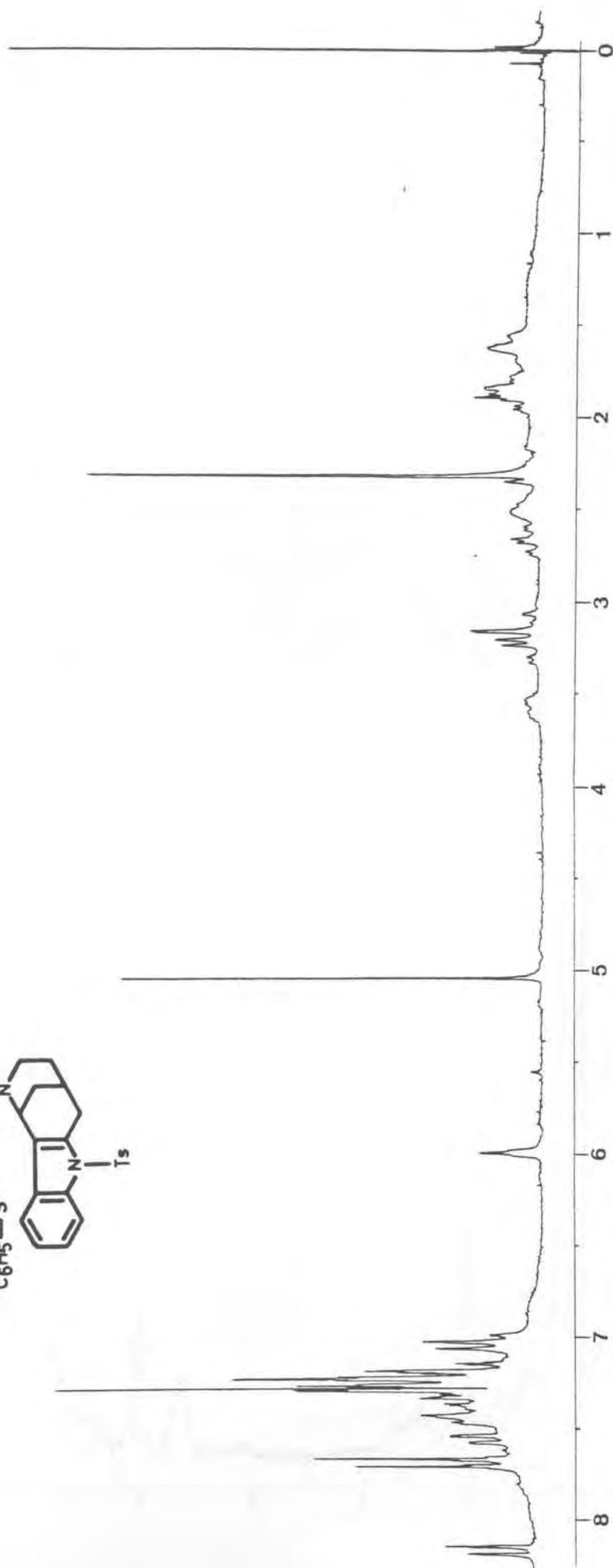
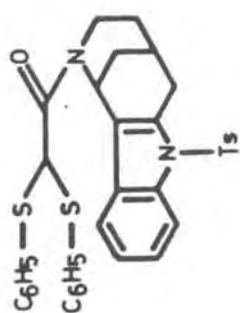




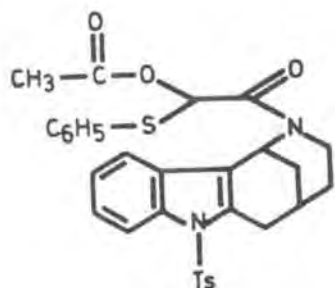


2-[bis(Phenylthio)acetyl]-7-tosyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol (40).

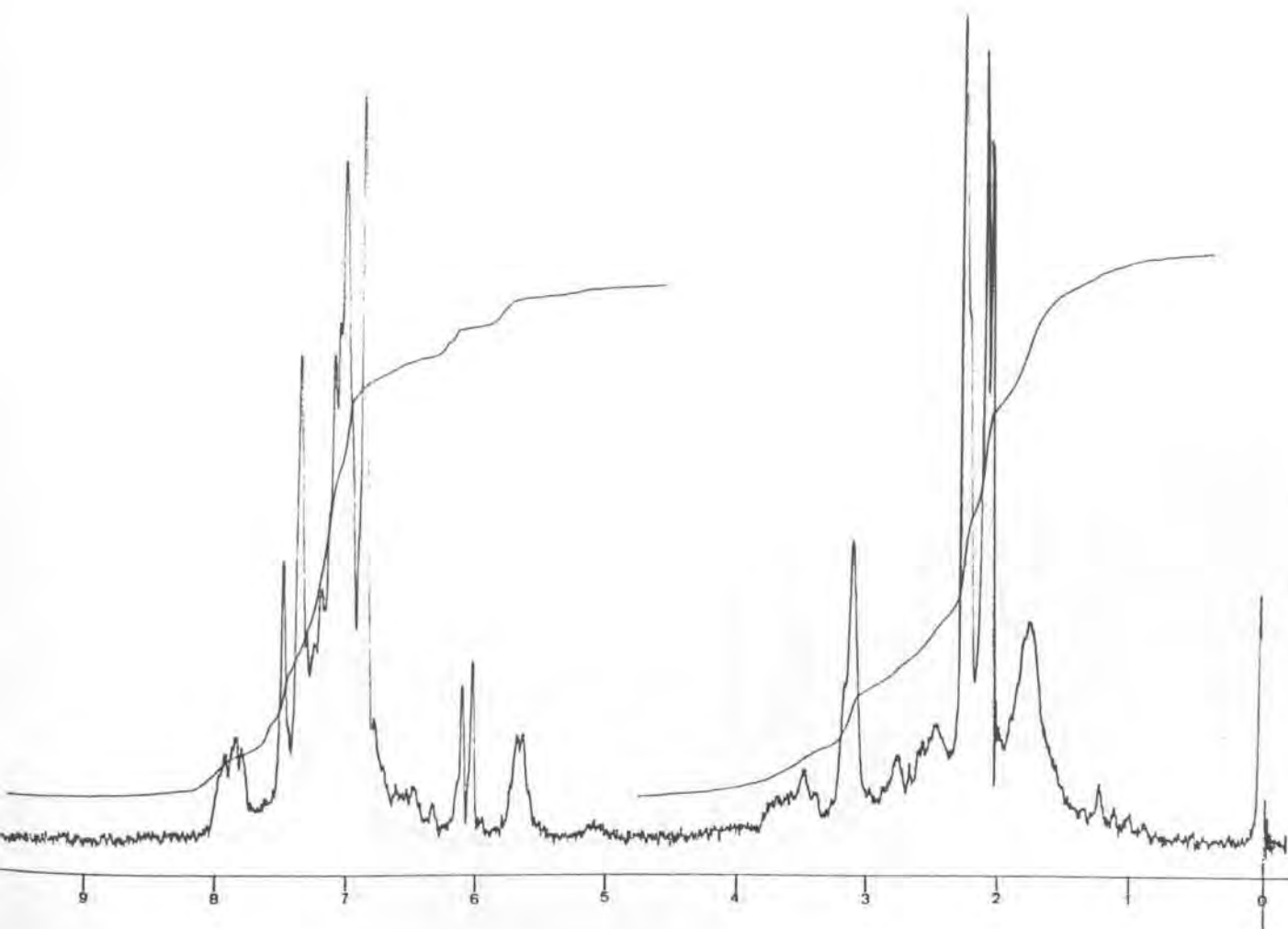
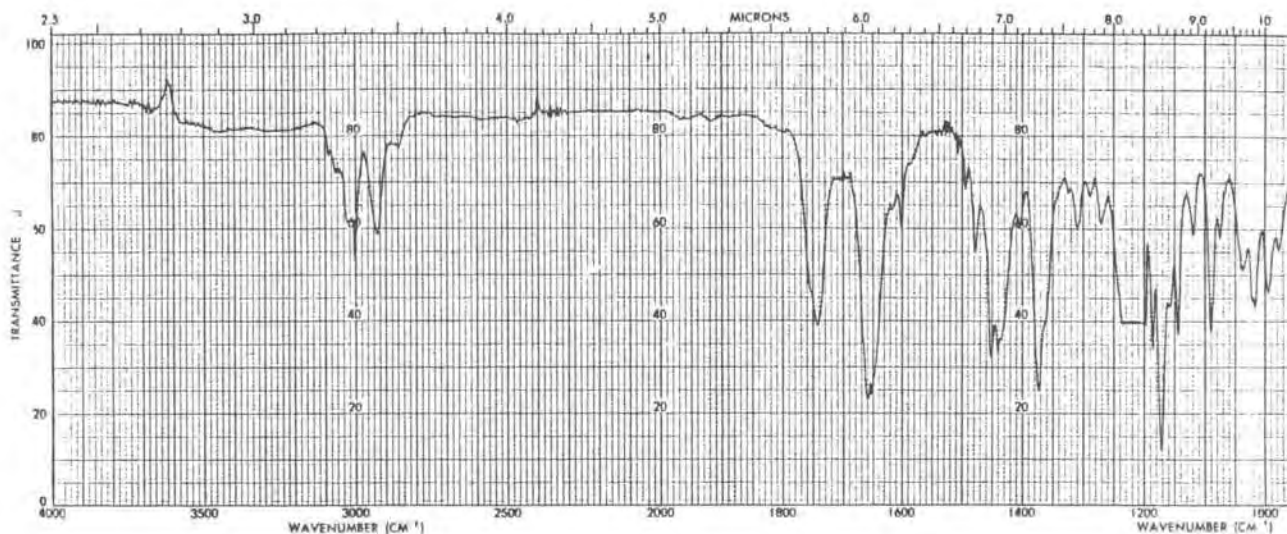


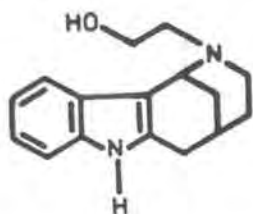


¹H-RMN (200 MHz): Compuesto 40.

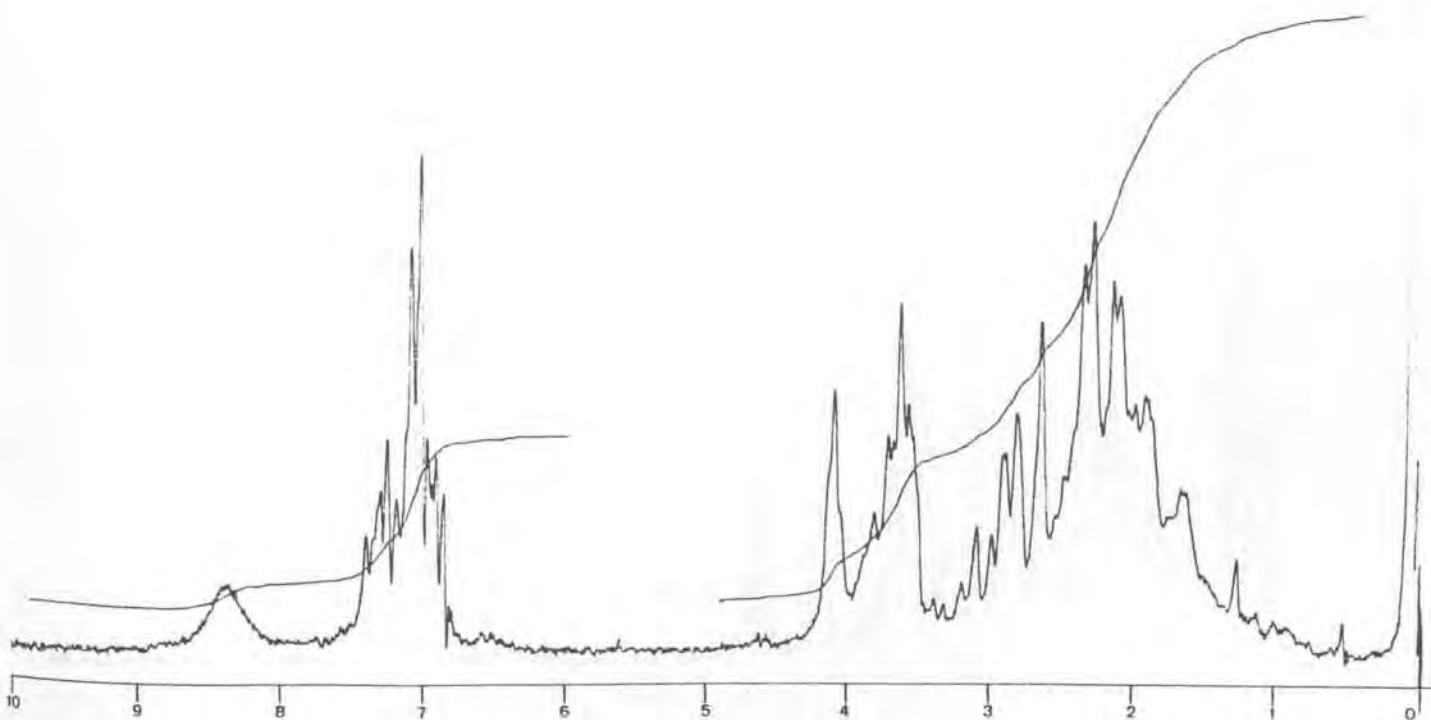
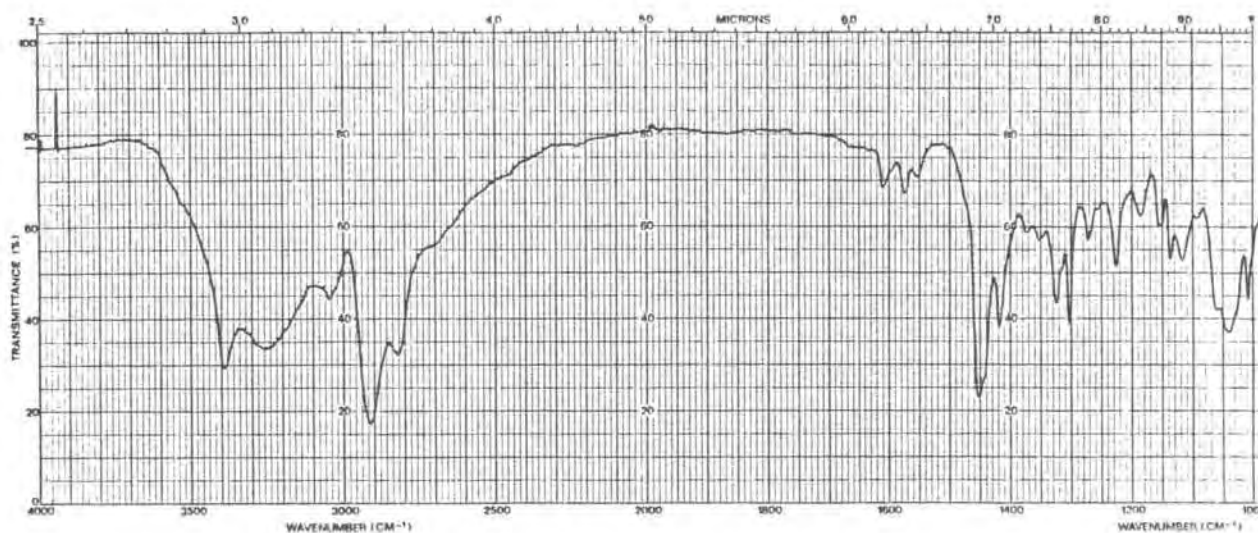


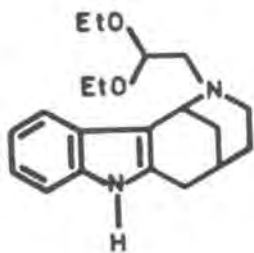
2-[2-Acetoxy-2-(phenylthio)acetyl]-7-tosyl-
1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-metanoazocino
[4,3-b]indol (41).



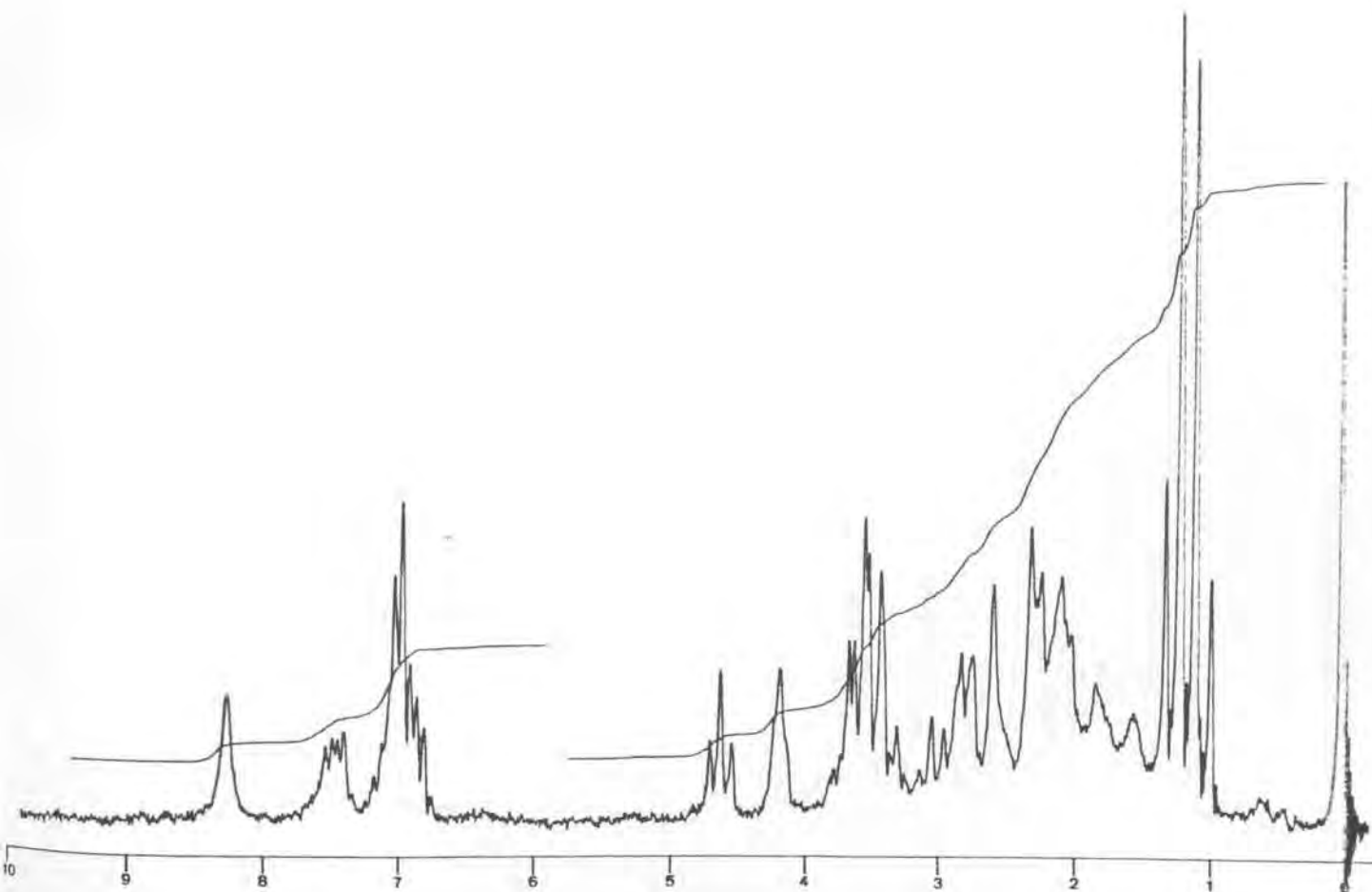
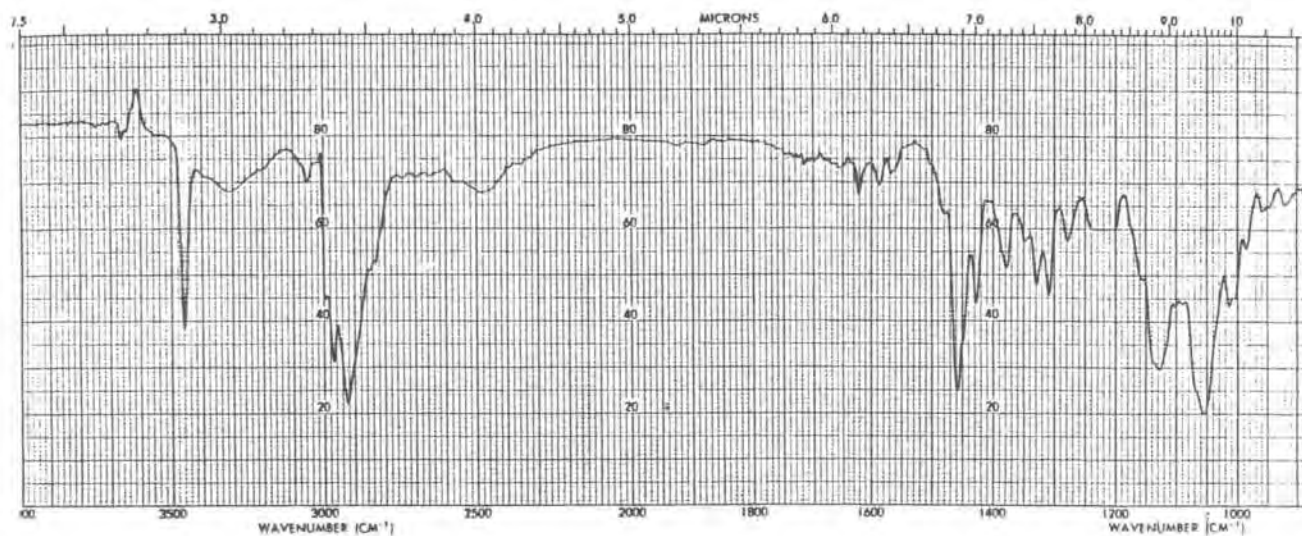


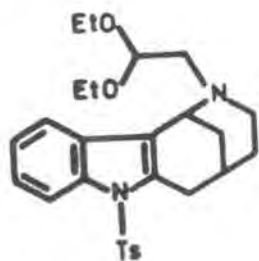
2-(2-Hidroxietyl)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol (42).



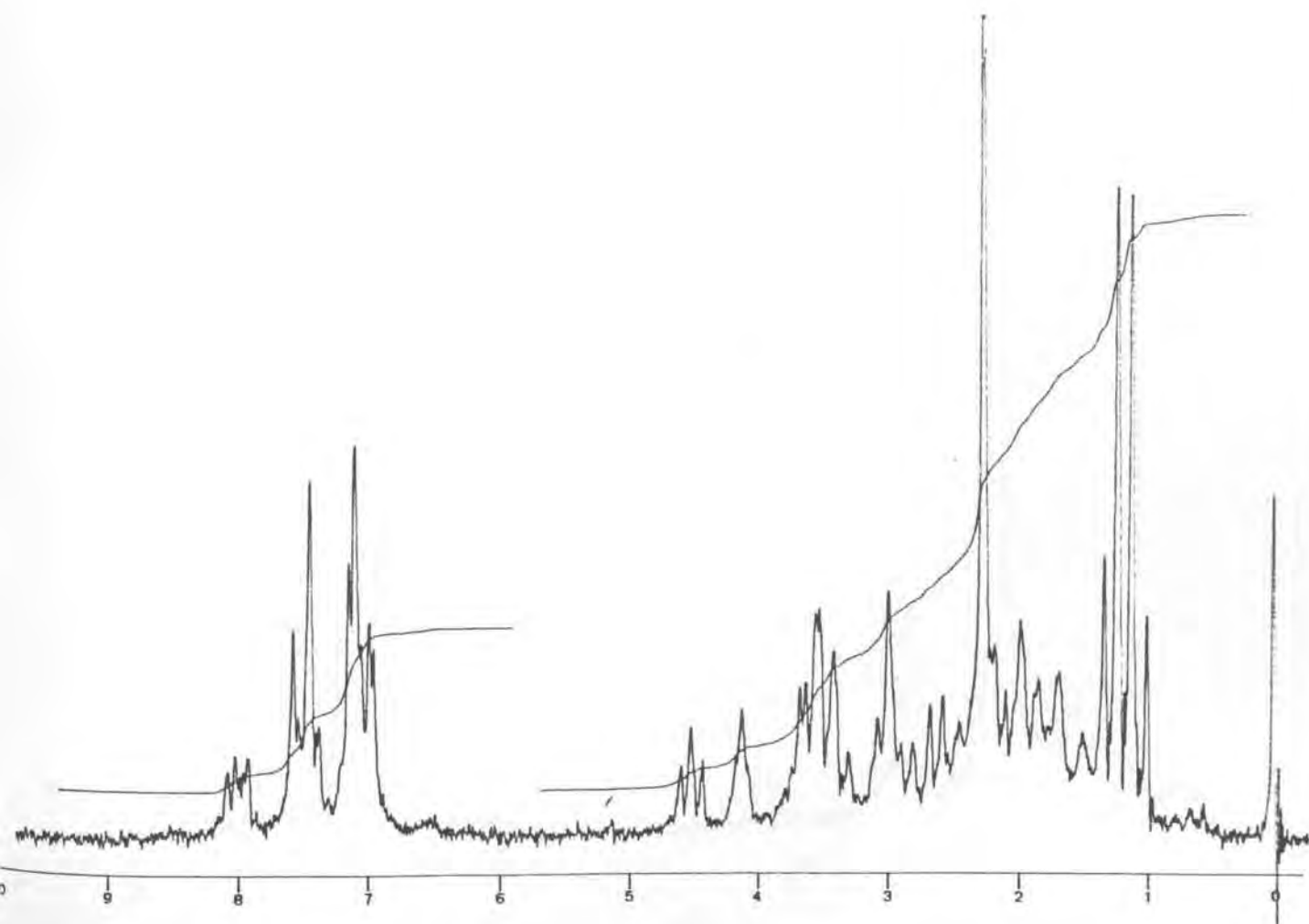
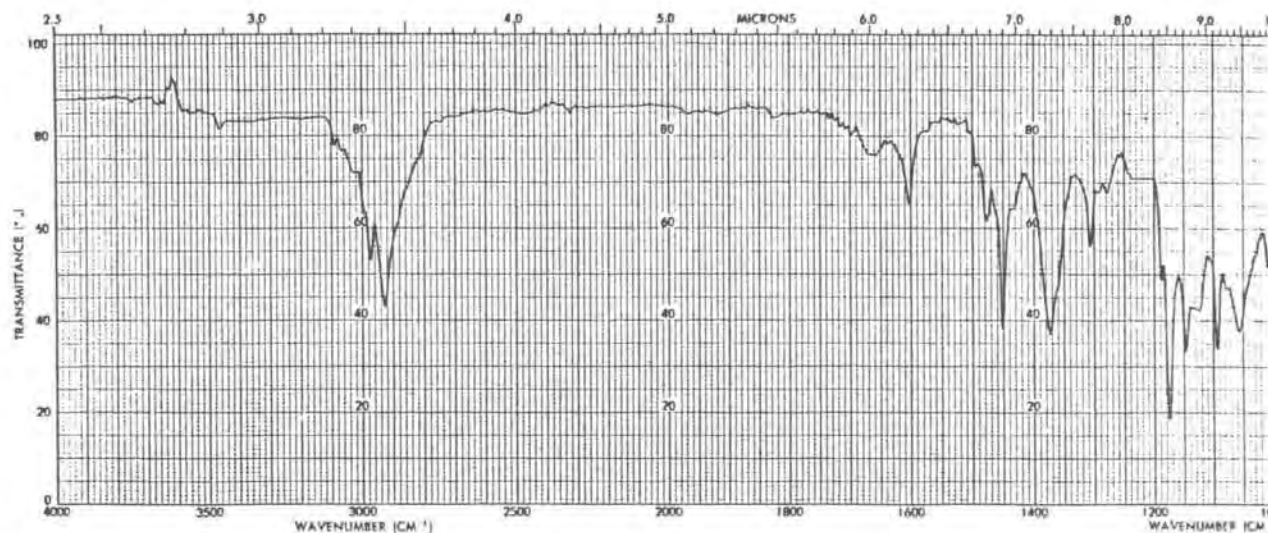


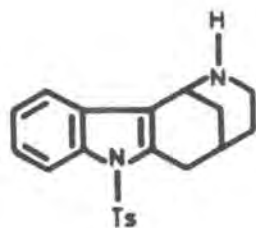
2-[2,2-(Diethoxy)ethyl]-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indole (43).



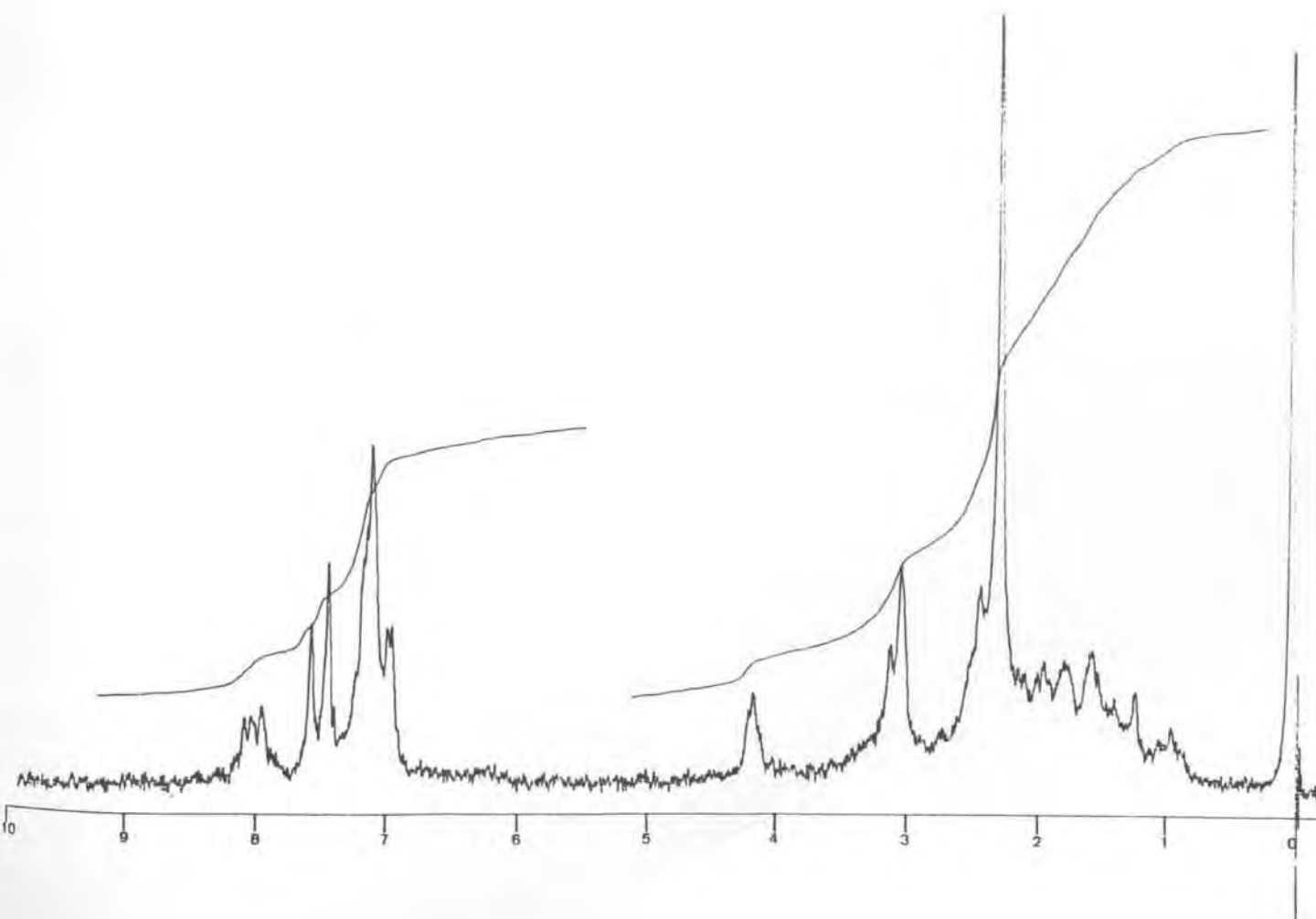
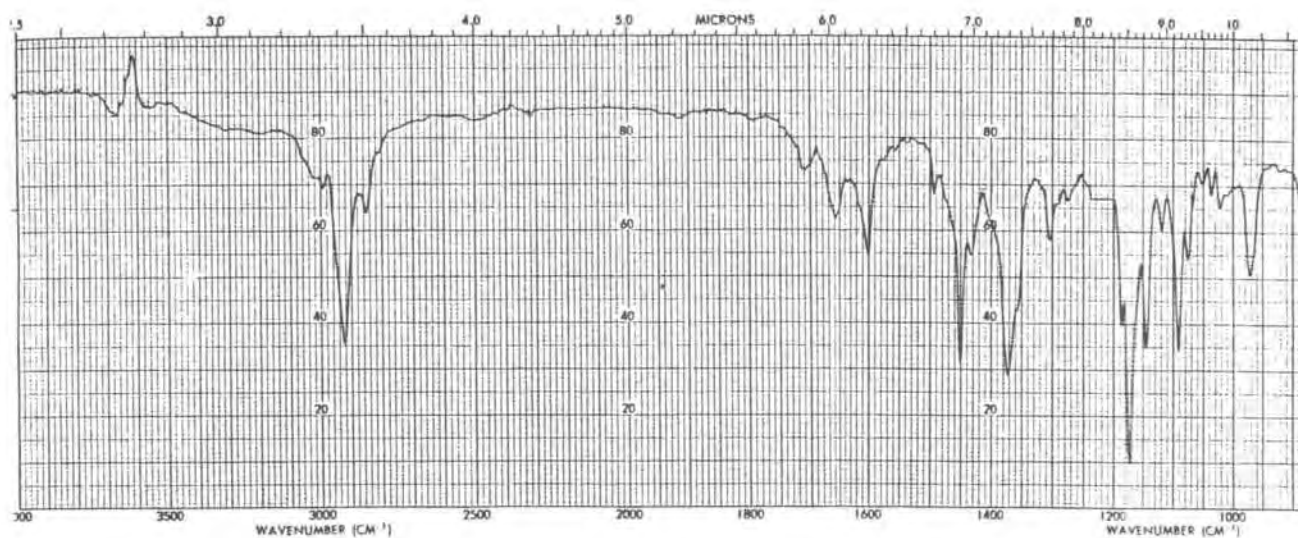


2-[2,2-(Diethoxy)ethyl]-7-tosyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol (44).





7-Tosyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indole (45).



8. CONCLUSIONES

•

1. La secuencia sintética consistente en la condensación entre el indol y la 2 cianotetrahidropiridina 2, seguida de hidrogenación catalítica del doble enlace e hidrogenólisis simultánea del grupo bencilo presente en la 2-(3-indolil)tetrahidropiridina 3, con posterior saponificación del grupo ester y ciclación del aminoácido 5 resultante, ha mostrado ser un procedimiento conveniente y eficaz para la preparación del 6-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino [4,3-b] indol (6, 20-desetil-4-desmetildasicarpidona), compuesto que posee el esqueleto fundamental de los alcaloides tetracíclicos del tipo Strychnos.

2. El método de Wolff-Kishner no constituye un procedimiento adecuado para la reducción del carbonilo de tipo 2-acilindólico presente en el 6-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino [4,3-b] indol (6). Al operar en las condiciones de dicha reacción se obtiene el 2,3-dihidro-1H-pirrolo [2,3-a] carbazol (10), cuya formación puede interpretarse considerando que tras la ruptura del enlace indol-C \equiv N del compuesto 6, el anión amiduro resultante ataca intramolecularmente al grupo carbonilo con formación de un aminoalcohol que se deshidrata seguidamente para dar el sistema estable del carbazol 10.

La formación de pirrolo [2,3-a] carbazoles a partir de estructuras de 6-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino [4,3-b] indol en las condiciones de reacción de Wolff-Kishner es de tipo general, tal como se ha comprobado en los ensayos realizados a partir de los 2-acilindoles 11 y 13.

3. El tratamiento con un exceso de hidruro de aluminio y litio a elevada temperatura constituye un método adecuado para la reducción a metileno del grupo carbonilo de tipo 2-acilindol presente en el compuesto 6 y, con ello, para la obtención del 1,2,3,4,5,6-hexahidro-

1,5-metanoazocino[4,3-b]indol (1), producto de partida para los estudios realizados a lo largo del presente trabajo acerca de la formación del anillo E de cinco eslabones presente en los alcaloides pentacíclicos del tipo Strychnos.

4. Se pone de manifiesto la existencia de isómeros rotacionales, originados por el carácter parcial de doble enlace que posee el enlace C-N de la función amida, en los 2-acil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indoles preparados a lo largo del presente trabajo: las cloroacetamidas 20, 21 y 24, las acetamidas 28 y 30, la (dimetilamino)acetamida 31, las (feniltio)-acetamidas 32 y 34, las (fenilsulfinil)acetamidas 33 y 35, la (fenilsulfonil)acetamida 36, las bis(feniltio)acetamidas 37 y 40 y las 2-acetoxi-2-(feniltio)-acetamidas 38 y 41.

Se establece asimismo un método espectroscópico, basado en la integración del protón de la posición 1 del sistema de 2-acil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol en el espectro de resonancia magnética nuclear, para calcular la proporción de ambos rotámeros en estos compuestos, observándose que en todos los casos predomina (en ocasiones de forma prácticamente exclusiva) aquél que posee la estereoquímica Z. Este resultado es acorde con el hecho de que el oxígeno carbonílico se sitúa en cis con respecto al más voluminoso de los sustituyentes presentes sobre el nitrógeno de la amida.

5. La formación del compuesto pentacíclico 26, resultante de la fotociclación del radical procedente del grupo cloroacetilo sobre la posición 4 del núcleo indólico, en los ensayos de irradiación fotoquímica de la cloroacetamida 20 permite concluir que la fotociclación sobre la posición 3, ya sustituida, del indol en cloroacetami-

das derivadas del sistema de 1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol no constituye un procedimiento adecuado para la preparación de estructuras pentacíclicas del tipo Strychnos. Por otro lado, la formación exclusiva de la acetamida 30 en la irradiación de la cloroacetamida 21 refleja la desactivación provocada por el carbonilo conjugado con el indol frente a la reacción de fotociclación.

6. La formación del 2-acilindol 27 en los ensayos de fotociclación de la cloroacetamida 20 pone de manifiesto la facilidad con que el metileno contíguo a la posición 2 del núcleo indólico experimenta oxidación en las condiciones de irradiación utilizadas.
7. El fallo en la obtención del sistema pentacíclico del tipo Strychnos por fotociclación de las cloroacetamidas 20 y 21 puede explicarse en base a una serie de factores: a) Predominio en ambas amidas, especialmente en la cloroacetamida 21, del rotámero Z no adecuado para la ciclación. b) El hecho de que la ciclación sobre la posición 3 del indol implique el cierre de un anillo de cinco miembros en vez de uno de tamaño medio como el formado. c) La distancia entre la posición 3 del indol y el radical procedente de la homólisis del enlace C-Cl es superior a la existente entre dicho grupo y la posición 4 del heterociclo. d) El hecho de que la posición 3 del indol se halle ya ocupada.
8. Pese a que se ha descrito un precedente de ciclación en medio básico de una haloacetamida sobre la posición 3 del indol conducente a un sistema del tipo Aspidosperma, el procedimiento es insatisfactorio para la preparación de estructuras relacionadas con alcaloides pentacíclicos del tipo Strychnos a partir de cloroacetamidas

derivadas del sistema de 1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol.

9. Los resultados obtenidos en la transposición de Pummerer de las (fenilsulfinil)acetamidas 33 y 35 muestran que, aunque la transposición sí tiene lugar, no se produce la posterior ciclación sobre el anillo indólico. En consecuencia, el procedimiento no es aplicable a la síntesis de estructuras relacionadas con los alcaloides pentacíclicos del tipo Strychnos. Así, la formación de los ditioacetales 37 y 40 en los ensayos con anhídrido trifluoroacético (en presencia de trietilamina en el caso del sulfóxido 33) pone de manifiesto la dificultad que presenta la ciclación que se pretendía, en cuyo caso, dada la elevada reactividad del α -trifluoroacetoxisulfuro intermedio, éste evoluciona hacia el correspondiente ditioacetal mediante un proceso intermolecular. De manera similar se interpreta la formación del α -acetoxisulfuro 38 en los ensayos realizados con anhídrido trifluoroacético en presencia de acetato sódico a partir del sulfóxido 33.

Por otro lado, la menor reactividad de los α -acetoxisulfuros 38 y 41 formados cuando la transposición de Pummerer de las (fenilsulfinil)acetamidas 33 y 35 se efectúa por la acción del anhídrido acético explica el aislamiento de los mismos de las mezclas de reacción sin que experimenten ciclación sobre el indol ni evolucionen hacia el correspondiente ditioacetal.

Finalmente, la formación de carbazoles tras una calefacción enérgica de los α -acetoxisulfuros 38 y 41, y la conversión del segundo de ellos en el ditioacetal 40 por tratamiento con trifluoruro de boro-eterato en un intento de exaltar el carácter nucleófilo del grupo acetoxilo, confirman una vez más la resistencia que presenta la formación del enlace entre el carbono electrófilo que soporta el grupo

acetoxilo y la posición 3 del indol en 2-aciloxi-2-(feniltio)acetamidas obtenidas mediante transposición de Pummerer a partir de (fenilsulfinil)acetamidas derivadas del sistema de 1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol, ya sea por impedimento estereo o bien como consecuencia de una desfavorable disposición de aquéllos átomos en el espacio derivada de su situación en una estructura rígida que impide su aproximación a la distancia adecuada.

10. Pese a que la ciclación en medio básico de tosilatos o mesilatos sobre la posición 3, ya sustituida, del indol es un proceso bien conocido que se ha utilizado con buenos resultados en la preparación de alcaloides indólicos, el procedimiento no es aplicable a la síntesis de sistemas pentacíclicos del tipo Strychnos, probablemente debido a la dificultad que presenta la formación del enlace entre la posición 3 del indol y el carbono electrófilo que soporta el grupo mesilo mediante un proceso intramolecular de tipo SN_2 , que se halla fuertemente impedido desde el punto de vista estérico. En tal caso, probablemente, se forma una sal de aziridinio que posee una geometría desfavorable frente al ataque de la posición 3 del indol.
11. La dificultad que entraña el cierre del anillo pentagonal E por ciclación electrófila sobre la posición 3 del indol a partir de sistemas de 1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol adecuadamente sustituidos sobre el nitrógeno piperidínico se pone nuevamente de manifiesto por la formación de la amina secundaria 45, en lugar del sistema pentacíclico del tipo Strychnos deseado, al tratar el acetal 44 con ácido p-toluensulfónico o trifluoruro de boro-eterato, procedimiento que había sido utilizado previamente para efectuar ciclaciones sobre el núcleo indólico.

La desalquilación de 44 para dar la amina secundaria 45 se interpreta considerando que la sal de oxonio inicialmente formada a partir del acetal, al no experimentar ciclación sobre el indol, evoluciona a través del correspondiente éter de enol hacia una sal de iminio exocíclica, cuya hidrólisis rinde 45.

12. El manejo de compuestos que contienen el sistema 1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino [4,3-b] indol presenta una dificultad adicional derivada de la fácil ruptura que experimenta el enlace indol-C~~/~~N, proceso que ha sido repetidamente observado a lo largo del presente trabajo. En base a esta propiedad se interpreta la formación de diversos derivados del carbazol, tales como 10, 12, 14, 16, 19, 23 y 25, obtenidos en algunas de las reacciones realizadas, en especial cuando el nitrógeno piperidínico se halla acilado.
13. Se ha comprobado que la protección del indol, por tosilación del nitrógeno de dicho heterociclo, contribuye a estabilizar el sistema de 1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino [4,3-b] indol frente a condiciones ácidas de reacción y permite un más fácil manejo experimental de los compuestos (compárese los pares 33-35, 37-40, 38-41 y 43-44).
14. Se han preparado y caracterizado por métodos espectroscópicos y análisis elemental los siguientes compuestos no descritos en la bibliografía:
 - * 1-Bencil-2-ciano-1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-carboxilato de metilo (2).
 - * 1-Bencil-1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-carboxilato de metilo (8).

- * 1-Bencil-3-[1-bencil-4-(metoxicarbonil)-3-piperidil]-2-ciano-1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-carboxilato de metilo (9).
- * 1-Bencil-2-(3-indolil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-carboxilato de metilo (3).
- * cis-2-(3-Indolil)piperidina-4-carboxilato de metilo (4a).
- * trans-2-(3-Indolil)piperidina-4-carboxilato de metilo (4b).
- * 20-Desetil-4-desmetildasicarpidona (6).
- * 2,7-dimetil-6-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol (11).
- * 2,3-Dihidro-1H-pirrolo[2,3-a]carbazol (10).
- * 1-Metil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-a]carbazol (14).
- * 1,10-Dimetil-2,3-dihidro-1H-pirrolo [2,3-a] carbazol (12).
- * 1,2,3,4,5,6-Hexahidro-1,5-metanoazocino [4,3-b] indol (1).
- * 6-Hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino [4,3-b]indol (15).
- * 2-(2-Aminoetil)-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol (16).
- * 2-Etil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino [4,3 b] indol (17).
- * 6,6-Etilendioxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol (18).
- * 2-(2-Aminoetil)carbazol-4-carbonitrilo (19).
- * 2-Cloroacetil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino [4,3-b]indol (20).
- * 2-Cloroacetil-6-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol (21).
- * 2-[2-(Cloroacetamido)etil] -1-(2-hidroxietoxi)carbazol (23).
- * 2-Cloroacetil-6-hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol (24).
- * 2-[2-(Cloroacetamido)etil]carbazol (25).
- * 13-Oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,11-etano-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol (26).
- * 6,13-Dioxo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,11-etano-1,5-meta-

- noazocino[4,3-b]indol (27).
- * 2-Acetil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol (28).
 - * 2-Acetil-6-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol (30).
 - * 2-[(Dimetilamino)acetil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol (31).
 - * 2-[(Feniltio)acetil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol (32).
 - * 2-[(Fenilsulfinil)acetil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol (33).
 - * 2-[(Feniltio)acetil]-7-tosil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol (34).
 - * 2-[(Fenilsulfinil)acetil]-7-tosil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol (35).
 - * 2-[(Fenilsulfonil)acetil]-7-tosil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol (36).
 - * 2-[2-Acetoxi-2-(feniltio)acetil]-7-tosil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol (41).
 - * 2-(2-Hidroxietil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol (42).
 - * 2-[2,2-(Dietoxi)etil]-7-tosil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol (44).
 - * 7-Tosil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol (45).

Se han preparado y caracterizado por métodos espectroscópicos los siguientes compuestos no descritos en la bibliografía:

- * Cloruro de 1-bencil-4-(metoxicarbonil)piridinio (7).
- * 11b-Hidroximetil-6,13-dioxo-1,2,3,4,5,6,6a,11b-octahidro-2,11-etano-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol (29).
- * 2-[bis(Feniltio)acetil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol (37).
- * 2-[2-Acetoxi-2-(feniltio)acetil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol (38).

- * 2-[bis(Feniltio)acetil]-7-tosil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol (40).
- * 2-[2,2-(Dietoxi)etil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol (43).

9. BIBLIOGRAFIA

1. J. D. Phillipson y M. H. Zenk, eds. "Indole and Biogenetically Related Alkaloids", Academic Press, London, 1980, Capítulos 1 y 2.
2. (a) A. I. Scott, Accounts Chem. Res., 1970, 3, 151. (b) A. R. Battersby en "The Alkaloids", The Chemical Society, London, 1971, Vol. 1, Capítulo 2. (c) A. R. Battersby, Accounts Chem. Res., 1972, 5, 148. (d) G. A. Cordell, Lloydia, 1974, 37, 219. (e) S. William Pelletier, ed., "Alkaloids: Chemical and Biological perspectives". John Wiley and Sons Inc. U.S.A., 1983, Vol. 1, Capítulo 5. (f) Atta-ur-Rahman y A. Basha, "Biosynthesis of Indole Alkaloids", Clarendon Press, Oxford, 1983.
3. R. Thomas, Tetrahedron Lett., 1961, 544.
4. J. Le Men y W. I. Taylor, Experientia, 1965, 21, 508.
5. (a) A. I. Scott y A. A. Qureshi, Tetrahedron, 1974, 30, 2993. (b) J. D. Phillipson y M. H. Zenk, eds., "Indole and Biogenetically Related Alkaloids", Academic Press, London, 1980, Capítulo 3.
6. (a) L. J. Dolby y H. Biere, J. Am. Chem. Soc., 1968, 90, 2699. (b) L. J. Dolby y H. Biere, J. Org. Chem., 1970, 35, 3843.
7. (a) T. Kametani y T. Suzuki, Chem. Pharm. Bull., 1971, 19, 1424. (b) T. Kametani y T. Suzuki, J. Org. Chem., 1971, 36, 1291.
8. M. Natsume y Y. Kitagawa, Tetrahedron Lett., 1980, 21, 839.
9. M. Harris, R. Besselièvre, D. S. Grierson y H.-P. Husson, Tetrahedron Lett., 1981, 22, 331.
10. D. S. Grierson, M. Harris y H.-P. Husson, Tetrahedron, 1983, 39, 3683.
11. G. Büchi, S. J. Gould y F. Näf, J. Am. Chem. Soc., 1971, 93, 2492.
12. A. Jackson, N. D. Wilson, A. J. Gaskell y J. A. Joule, J. Chem. Soc. (C), 1969, 2738.
13. E. E. Van Tamelen, L. J. Dolby y R. G. Lawton, Tetrahedron Lett., 1960, 30.

14. D. Schumann y H. Schmidt, Helv. Chim. Acta, 1963, 46, 1996.
15. J. Harley-Mason, Pure Appl. Chem., 1975, 41, 167.
16. B. A. Dadson, J. Harley-Mason y G. H. Foster, Chem. Comm., 1968, 1233.
17. (a) B. A. Dadson y J. Harley-Mason, Chem. Comm., 1969, 665. (b) J. Harley-Mason y C. G. Taylor, Chem. Comm., 1970, 812.
18. G. C. Crawley y J. Harley-Mason, Chem. Comm., 1971, 685.
19. S. Takano, M. Hirama y K. Ogasawara, Tetrahedron Lett., 1982, 23, 881.
20. B. A. Dadson y J. Harley-Mason, Chem. Comm., 1969, 665.
21. A. Wu y V. Sniekus, Tetrahedron Lett., 1975, 2057.
22. (a) Y. Ban, K. Yoshida, J. Goto y T. Oishi, J. Am. Chem. Soc., 1981, 103, 6990. (b) Y. Ban, K. Yoshida, J. Goto, T. Oishi y E. Takeda, Tetrahedron, 1983, 39, 3657.
23. (a) R. B. Woodward, M. P. Cava, W. D. Ollis, A. Hunger, H. U. Daeniker y K. Schenker, J. Am. Chem. Soc., 1954, 76, 4749. (b) R. B. Woodward, M. P. Cava, W. D. Ollis, A. Hunger, H. U. Daeniker y K. Schenker, Tetrahedron, 1963, 19, 247.
24. (a) F. E. Ziegler y E. B. Spitzner, J. Am. Chem. Soc., 1970, 92, 3492. (b) F. E. Ziegler y E. B. Spitzner, J. Am. Chem. Soc., 1973, 95, 7146.
25. H.-P. Husson, C. Thal, P. Potier y E. Wenkert, Chem. Comm., 1970, 480.
26. M. Natsume y I. Utsumiya, Heterocycles, 1982, 17, 111.
27. I. Utsumiya y M. Natsume, Heterocycles, 1984, 21, 726.
28. (a) T. Gallagher y P. Magnus, J. Am. Chem. Soc., 1982, 104, 1140. (b) T. Gallagher y P. Magnus, J. Am. Chem. Soc., 1983, 105, 2086.
29. T. Gallagher, P. Magnus y J. C. Huffman, J. Am. Chem. Soc., 1983, 105, 4750.
30. M. Feliz, J. Bosch, D. Mauleón, M. Amat y A. Domingo, J. Org. Chem., 1982, 47, 2435.
31. (a) E. M. Fry, J. Org. Chem., 1963, 28, 1869. (b) E. M. Fry, J. Org. Chem., 1964, 29, 1647.

32. (a) J. A. Beisler, Tetrahedron, 1965, 26, 1961. (b) E. M. Fry y J. A. Beisler, J. Org. Chem., 1970, 35, 2809. (c) W. R. Ashcroft y J. A. Joule, Tetrahedron Lett., 1980, 21, 2341.
33. (a) J. Bosch, M. Alvarez, R. Llobera y M. Feliz, An. Quim., 1979, 75, 712. (b) J. Bosch y M. Feliz, An. Quim., 1982, 78C, 240.
34. (a) W. H. Hartung y R. Simonoff, Org. Reactions, 1953, 7, Capítulo 5. (b) R. L. Augustine, "Catalytic Hydrogenation", Marcel Dekker, Inc., New York, 1965. (c) P. N. Rylander, "Catalytic Hydrogenation in Organic Syntheses" Academic Press, New York, 1979.
35. (a) U. R. Ghatak, N. R. Chatterjee, A. K. Banerjee, J. Chakravarty y R. E. Moore, J. Org. Chem., 1969, 34, 3739. (b) S. Wolff y W. C. Agosta, J. Org. Chem., 1973, 38, 1694.
36. F. Uhlig y H. R. Snyder, "Advances in Organic Chemistry" Interscience Publishers, Inc., New York, 1960, Vol. 1, p. 35.
37. (a) S. Yamada y T. Shioiri, Tetrahedron Lett., 1967, 351. (b) S. Yamada y T. Shioiri, Tetrahedron, 1968, 24, 4159. (c) F. E. Ziegler y P. A. Zoretic, Tetrahedron Lett., 1968, 2639. (d) F. E. Ziegler y P. A. Zoretic, J. Am. Chem. Soc., 1969, 91, 2342. (e) K. Ishizumi, T. Shioiri y S. Yamada, Chem. Pharm. Bull., 1967, 15, 863.
38. (a) P. E. Eaton y R. H. Mueller, J. Am. Chem. Soc., 1972, 94, 1014. (b) F. Camps, J. Coll, A. Messegue, M. A. Pericás y S. Ricart, Synthesis, 1980, 725.
39. R. J. Sundberg y F. X. Smith, J. Org. Chem., 1975, 40, 2613.
40. P. J. Black y M. L. Heffernan, Aust. J. Chem., 1965, 18, 353.
41. J. H. Brewster y E. L. Eliel, Org. Reactions, 1953, 7, Capítulo 3.
42. R. J. Sundberg, "The Chemistry of indoles", Academic Press, New York, 1970, Capítulo 2.
43. J. A. Joule y C. Djerassi, J. Chem. Soc., 1964, 2777 y referencias que allí se citan.

44. A. Walser y C. Djerassi, Helv. Chim. Acta, 1964, 47, 2072.
45. M. Andriantsiferana, R. Besselièvre, C. Riche y H.-P. Husson, Tetrahedron Lett., 1977, 2587.
46. R. Besselièvre y H.-P. Husson, Tetrahedron Lett., 1976, 1873.
47. R. Besselièvre y H.-P. Husson, Tetrahedron, 1981, 37, Suppl. N° 1, 241.
48. T. Naito, I. Iida y I. Ninomiya, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1981, 44.
49. D. Cohylakis, G. J. Hignett, K. V. Lichman y J. A. Joule, J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 1974, 1518.
50. J. Bosch, D. Mauleón y R. Granados, An. Quim., 1982, 78C, 236.
51. (a) G. C. Morrison, R. O. Waite, F. Serafin y J. Shavel, Jr., J. Org. Chem., 1967, 32, 2551. (b) G. C. Morrison, R. O. Waite, A. N. Caro y J. Shavel, Jr., J. Org. Chem., 1967, 32, 3691.
52. (a) W. Langenbeck, K. Rühlman, H. H. Rcif y F. Stolze, J. Prakt. Chem., 1956, 4, 136; Chem. Abstr. 1957, 51 12065h. (b) D. A. Kinsley y S. G. P. Plant, J. Chem. Soc., 1958, 1. (c) M. I. Sikharulidze, T. E. Khosthariya, L. N. Kurkovskaya, L. G. Tret'yakova, T. K. Efimova y N. N. Suvorov, Khim. Geterotsikl. Soedin, 1979, 1362; Chem. Abstr., 1980, 92, 146649q.
53. L. J. Dolby y D. L. Booth, J. Org. Chem., 1965, 30, 1550.
54. (a) F. E. Ziegler, J. A. Kloek y P. A. Zoretic, J. Am. Chem. Soc., 1969, 91, 2342. (b) J. P. Kutney y F. Bylsma, J. Am. Chem. Soc., 1970, 92, 6090. (c) M. Nariseda, F. Watanabe y W. Nagata, Tetrahedron Lett., 1971, 3681. (d) T. Imanishi, A. Nakai, N. Yagi y M. Hanaoka, Chem. Pharm. Bull. 1981, 29, 901.
55. B. G. Gower y E. Leete, J. Am. Chem. Soc., 1963, 85, 3683.
56. J. A. Joule, M. Ohashi, B. Gilbert y C. Djerassi, Tetrahedron, 1965, 21, 1717.

57. (a) J. M. Bobbit, C. L. Kulkarni, C. P. Dutta, H. Kofod y K. N. Chiong, J. Org. Chem., 1978, 43, 3541. (b) K. Curness y S. Dyke, Heterocycles, 1979, 12, 1133.
58. R. J. Sundberg, J. G. Luis, R. L. Parton, S. Schreiber, P. C. Srinivasan, P. Lamb, P. Forcier y R. F. Bryan, J. Org. Chem., 1978, 43, 4859.
59. (a) G. Büchi, R. E. Manning y S. A. Monti, J. Am. Chem. Soc., 1964, 86, 4631. (b) R. J. Sundberg, J. Org. Chem., 1968, 33, 487. (c) L. J. Dolby y S. J. Nelson, J. Org. Chem., 1973, 38, 2882. (d) G. Grethe, H. L. Lee y M. R. Uskoković, Helv. Chim. Acta, 1976, 59, 2268.
60. R. J. Sundberg en "Organic Photochemistry", A. Padwa, ed., Marcell Dekker, 1983, Vol. 6, Capítulo 2.
61. (a) J. D. Coyle, Chem. Rev., 1978, 78, 97. (b) O. Yonemitsu, Yakugaku Zasshi, 1982, 102, 716. (c) G. Lodder, The Photochemistry of the carbon-halogen bond, en "The Chemistry of functional groups: The Chemistry of halides, pseudohalides and azides", Patai-Rappoport, eds., Supplement D, Part 2, Wiley New York, 1983, p. 1605.
62. (a) S. Naruto y O. Yonemitsu, Tetrahedron Lett., 1971, 2297. (b) S. Naruto y O. Yonemitsu, Chem. Pharm. Bull., 1972, 20, 2163. (c) T. Hamada y O. Yonemitsu, Chem. Pharm. Bull., 1977, 25, 271.
63. (a) O. Yonemitsu y S. Naruto, Tetrahedron Lett., 1969, 2387. (b) Y. Ogata, T. Itoh y Y. Izawa, Bull. Chem. Soc. Japan, 1969, 42, 794. (c) O. Yonemitsu y S. Naruto, Chem. Pharm. Bull., 1971, 19, 1158.
64. (a) O. Yonemitsu, P. Cerutti y B. Witkop, J. Am. Chem. Soc., 1966, 88, 3941. (b) T. Kobayashi, T. F. Spande, H. Aoyagi y B. Witkop, J. Med. Chem., 1969, 12, 636.
65. (a) S. Naruto y O. Yonemitsu, Tetrahedron Lett., 1975, 39, 3399. (b) S. Naruto y O. Yonemitsu, Chem. Pharm. Bull., 1980, 28, 900.
66. K. S. Bhandari, J. A. Eenkhon, A. Wu y V. Sniekus, Synthetic Commun., 1975, 5, 79.
67. J. E. Johansen, B. D. Christie y H. Rappoport, J. Org. Chem., 1981, 46, 4914.

68. R. J. Sundberg y R. L. Parton, Tetrahedron Lett., 1976, 1163.
69. (a) R. J. Sundberg y J. D. Bloom, Tetrahedron Lett., 1978, 5157. (b) R. J. Sundberg y J. D. Bloom, J. Org. Chem., 1980, 45, 3382.
70. O. Schindler, P. Niklaus, U. Stauss y H. P. Härter, Helv. Chim. Acta., 1976, 59, 2704.
71. W. E. Stewart y T. H. Siddall, Chem. Rev., 1970, 70, 517.
72. L. A. La Planche y M. T. Rogers, J. Am. Chem. Soc., 1963, 85, 3728.
73. R. A. Johnson, J. Org. Chem., 1968, 33, 3627.
74. H. Paulsen y K. Todt, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1966, 5, 899.
75. T. Hamada, Y. Okuno, M. Ohmori, T. Nishi y O. Yonemitsu, Chem. Pharm. Bull., 1981, 29, 128.
76. T. Hino y M. Nakagawa, Heterocycles, 1977, 8, 743.
77. (a) B. Witkop, J. B. Patrick y M. Rosenblum, J. Am. Chem. Soc., 1951, 73, 2641. (b) E. Leete, J. Am. Chem. Soc., 1961, 83, 3645. (c) F. Ying-Hsiueh Chen y E. Leete, Tetrahedron Lett., 1963, 2013. (d) H. H. Wasserman y M. B. Floyd, Tetrahedron Lett., 1963, 2009.
78. P. J. Kropp, J. Am. Chem. Soc., 1969, 91, 5783.
79. (a) M. Pfau, R. Dulou y M. Vilkas, Compt. Rend., 1962, 1817. (b) P. de Mayo, J.-P. Pete y M. Tchir, Can. J. Chem., 1968, 46, 2535.
80. P. S. Mariano, Tetrahedron, 1983, 39, 3845.
81. (a) N. Numao y O. Yonemitsu, Heterocycles, 1976, 4, 1095. (b) T. Hamada, Y. Okuno, M. Ohmori, T. Nishi y O. Yonemitsu, Heterocycles, 1977, 8, 251.
82. F. Ungemach y J. M. Cook, Heterocycles, 1978, 9, 1089.
83. H. H. Ong y E. L. May, J. Org. Chem., 1972, 37, 712.
84. (a) E. Wenkert, H. T. A. Cheung, H. E. Gottlieb, M. C. Kock, A. Rabaron y M. M. Plat, J. Org. Chem., 1978, 43, 1099. (b) M. Shamma y D. M. Hindenlang, "Carbon-13 NMR Shift Assignments of Amines and Alkaloids" Plenum Press, New York, 1979, p. 284.

85. E. Breitmaier y W. Voelter, " ^{13}C -NMR Spectroscopy", Verlag Chemie, Weinheim, New York, 1978. p. 150.
86. G. E. Langford, H. Auksi, J. A. Gosbee, F. N. MacLachlan y P. Yates, Tetrahedron, 1981, 37, 1091.
87. J. L. Marshall, "Carbon-Carbon and Carbon-Proton NMR Couplings", Verlag Chemie International, Inc., Florida, 1983.
88. D. D. Perrin, W. L. F. Armarego y D. R. Perrin, "Purification of Laboratory Chemicals" Pergamon Press Ltd., 1980.
89. N. B. Colthup, L. H. Daly y S. E. Wiberley, "Introduction to Infrared and Raman Spectroscopy", Academic Press, New York, 1964, p. 281.
90. L. J. Dolby y S. J. Nelson, J. Org. Chem., 1973, 38, 2882.
91. P. Magnus y P. Pappalardo, J. Am. Chem. Soc., 1983, 105, 6525.
92. P. Magnus, T. Gallagher, P. Brown y P. Pappalardo, Acc. Chem. Res., 1984, 17, 35.
93. E. C. Taylor y H. Wynberg, eds., "Advances in Organic Chemistry", John Wiley and Sons, Inc., New York, 1969, Vol 6, p. 356.
94. G. A. Russell y G. J. Mikol en "Mechanisms of Molecular Migrations", B. S. Thyagarajan, ed., John Wiley and Sons, Inc., New York, 1968, Vol. 1, p. 157.
95. T. Durst en "Comprehensive Organic Chemistry", Sir D. Barton y W. D. Ollis, eds., Pergamon Press, 1979, Vol. 3, p. 137.
96. (a) S. Oae, T. Kitao, S. Kawamura y Y. Kitaoka, Tetrahedron, 1963, 19, 817. (b) C. R. Johnson, J. C. Sharp y W. G. Phillips, Tetrahedron Lett., 1967, 5299. (c) C. R. Johnson y W. G. Phillips, J. Am. Chem. Soc., 1969, 91, 682.
97. (a) Y. Oikawa y O. Yonemitsu, Tetrahedron Lett., 1972, 3393. (b) Y. Oikawa y O. Yonemitsu, Tetrahedron, 1974, 30, 2653.
98. Y. Oikawa y O. Yonemitsu, J. Org. Chem., 1976, 41, 1118.

99. L.N. Mander y P. H. C. Mundill, Synthesis, 1981, 620.
100. Y. Tamura, H. Maeda, S. Akai y H. Ishibashi, Tetrahedron Lett., 1982, 23, 2209.
101. (a) Y. Oikawa y O. Yonemitsu, J. Chem. Soc. Perkin I, 1976, 1479. (b) Y. Oikawa, M. Tanaka, H. Hirasawa y O. Yonemitsu, Chem. Pharm. Bull., 1981, 29, 1606.
102. B. Stridsberg y S. Allenmark, Chem. Scripta, 1974, 6, 184.
103. V. Bocchi, G. Casnati, A. Doseña y F. Villani, Synthesis, 1976, 414. (b) V. O. Illi, Synthesis, 1979, 136.
104. T. D. Harris y V. Boekelheide, J. Org. Chem., 1976, 41, 2770.
105. (a) J. A. Smythe, J. Chem. Soc., 1909, 95, 349. (a) R. Pummerer, Chem. Ber., 1910, 43, 1401.
106. W. J. Kenney, J. A. Walsh y D. A. Davenport, J. Am. Chem. Soc., 1961, 83, 4019. (b) H.-D. Becker, G. J. Mikol y G. A. Russell, J. Am. Chem. Soc., 1963, 85, 3410.
107. (a) S. Iriuchijima, K. Maniwa y G. Tsuchihashi, J. Am. Chem. Soc., 1974, 96, 4280. (b) S. Iriuchijima, K. Maniwa y G. Tsuchihashi, J. Am. Chem. Soc., 1975, 97, 596.
108. (a) D. S. Grierson, M. Harris y H.-P. Husson, J. Am. Chem. Soc., 1980, 102, 1064. (b) F. Guibe, D. S. Grierson y H.-P. Husson, Tetrahedron Lett., 1982, 23, 5055.
109. A. H. Jackson y B. Naidoo, J. Chem. Soc. Perkin II, 1973, 548.
110. (a) M. F. Barlett, B. F. Lambert, H. M. Werblood y W. I. Taylor, J. Am. Chem. Soc., 1963, 85, 475. (b) L. J. Dolby y Z. Esfandiari, J. Org. Chem., 1972, 37, 43. (c) M. Onanga y F. Khuong-Huu, Tetrahedron Lett., 1983, 24, 3627.
111. A.-M. Morfaux, L. Olivier y J. Le Men, Bull. Soc. Chim. France, 1971, 3967.
112. C. Exon, T. Gallagher y P. Magnus, J. Am. Chem. Soc., 1983, 105, 4739.

113. (a) A. H. Jackson, B. Naidoo y P. Smith, Tetrahedron, 1968, 24, 6119. (b) J. S. L. Ibaceta-Lizana, R. Iyer, A. H. Jackson y P. V. R. Shannon, J. Chem. Soc. Perkin II, 1978, 733.
114. (a) N. Vinot y M. R. Quelet, Bull. Soc. Chim. France, 1959, 1164. (b) N. Vinot, Bull. Soc. Chim. France, 1960, 617. (c) J. M. Bobbitt y J. C. Sih, J. Org. Chem., 1968, 33, 856. (d) J. M. Bobbitt, A. S. Steinfeld, K. H. Weisgraber y S. Dutta, J. Org. Chem., 1969, 34, 2478. (e) S. Yamamura, K. Oda, S. Saito, M. Yamazaki, Y. Iwasawa, A. Kiyomoto y K. Abe, Heterocycles, 1977, 8, 211.
115. T. Imanishi, H. Shin, N. Yagi y M. Hanaoka, Tetrahedron Lett., 1980, 21, 3285.